

**COMPOSITION, METHOD OF PRODUCTION AND APPLICATION OF THE SAME**

**Patent number:** JP2002326960  
**Publication date:** 2002-11-15  
**Inventor:** SUZUKI HIROSHI; HATA YOSHIO  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
**- international:** **A61K9/16; A61K31/4365; A61K31/522; A61K45/00; A61K47/12; A61K47/34; A61P1/00; A61P5/24; A61P13/08; A61P15/00; A61P15/08; A61P15/18; A61P17/10; A61P17/14; A61P25/28; A61P35/00; A61K9/16; A61K31/4353; A61K31/519; A61K45/00; A61K47/12; A61K47/34; A61P1/00; A61P5/00; A61P13/00; A61P15/00; A61P17/00; A61P25/00; A61P35/00; (IPC1-7): A61K47/34; A61K9/16; A61K31/4365; A61K31/522; A61K45/00; A61K47/12; A61P1/00; A61P5/24; A61P13/08; A61P15/00; A61P15/08; A61P15/18; A61P17/10; A61P17/14; A61P25/28; A61P35/00**  
**- european:**  
**Application number:** JP20010380955 20011214  
**Priority number(s):** JP20010380955 20011214; JP20000382431 20001215

Report a data error here

**Abstract of JP2002326960**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a novel composition capable of being produced in good productivity, having no problem in quality control and capable of presenting a stable delivery speed for a long time even when incorporating an agonist or an antagonist of nonpeptide GnRH in a high content irrespective of solubility, melting point and presence or absence of crystallinity thereof. **SOLUTION:**

This composition is constituted by formulating (i) the agonist or the antagonist to a nonpeptide gonadotropic hormone-releasing hormone, (ii) an organic acid or its salt and (iii) an in vivodegradable polymer or its salt.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-326960

(P2002-326960A)

(43)公開日 平成14年11月15日(2002. 11. 15)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/34		A 6 1 K 47/34	4 C 0 7 6
9/16		9/16	4 C 0 8 4
31/4365		31/4365	4 C 0 8 6
31/522		31/522	
45/00		45/00	

審査請求 未請求 請求項の数22 O L (全 38 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001-380955(P2001-380955)	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成13年12月14日(2001. 12. 14)	(72)発明者	鈴木 浩史 兵庫県神戸市北区君影町4丁目12番2-238
(31)優先権主張番号	特願2000-382431(P2000-382431)	(72)発明者	畑 善夫 北海道茅部郡鹿部町字本別531番161
(32)優先日	平成12年12月15日(2000. 12. 15)	(74)代理人	100062144 弁理士 青山 稔 (外2名)
(33)優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 組成物、その製造法および用途

(57)【要約】

【課題】 非ペプチド性G n R Hのアゴニストまたはアンタゴニストの溶解度、融点および結晶性の有無に関わらずに高含量に配合した場合でも、生産性よく製造でき、品質管理上も問題なく、長期にわたる安定した放出速度を実現できる新規組成物を提供する。

【解決手段】 (i)非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、(ii)有機酸またはその塩および(iii)生体内分解性ポリマーまたはその塩を配合してなる組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (i)非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、(ii)有機酸またはその塩および(iii)生体内分解性ポリマーまたはその塩を配合してなる組成物。

【請求項2】 非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニストの分子量が約1000以下である請求項1記載の組成物。

【請求項3】 非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニストを組成物全量に対して15%(w/w)以上配合する請求項1記載の組成物。

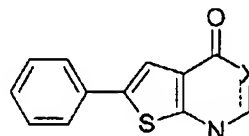
【請求項4】 非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニストの塩基当量が生体内分解性ポリマーの酸当量より多い請求項1記載の組成物。

【請求項5】 生体内分解性ポリマーの酸当量当たり、非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニスト

またはアンタゴニストを1ないし100倍の塩基当量で配合する請求項4記載の組成物。

【請求項6】 非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアンタゴニストが、式

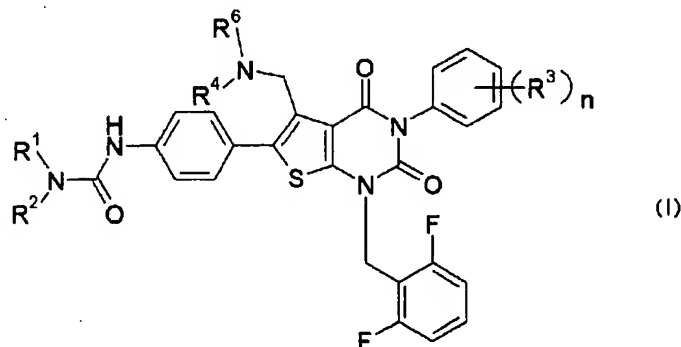
【化1】



〔式中、Xは炭素原子または窒素原子を、---は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩である請求項1記載の組成物。

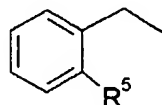
【請求項7】 非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアンタゴニストが、式(I)

【化2】



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ水素原子、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-4アルコキシ基、C<sub>1</sub>-4アルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ基を示すか、または隣接する2つのR<sup>3</sup>が連結してC<sub>1</sub>-4アルキレンジオキシ基を形成してもよく、R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-4アルキル基を、R<sup>6</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基または式

【化3】



〔式中、R<sup>5</sup>は水素原子を示すか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>とが連結して複素環を形成してもよい〕で表される基を、およびnは0ないし5の整数を示す〕で表される化合物またはその塩である請求項1記載の組成物。

【請求項8】 有機酸が常温固体である請求項1記載の組成物。

【請求項9】 有機酸が芳香族ヒドロキシカルボン酸である請求項1記載の組成物。

【請求項10】 有機酸がサリチル酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸およびパモ酸から選ばれる1種または2種以上である請求項1記載の組成物。

【請求項11】 生体内分解性ポリマーがα-ヒドロキシカルボン酸重合体である請求項1記載の組成物。

【請求項12】 α-ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である請求項1記載の組成物。

【請求項13】 乳酸とグリコール酸の組成モル比が100/0ないし40/60である請求項12記載の組成物。

【請求項14】 重合体の重量平均分子量が約3,000ないし約100,000である請求項11記載の組成物。

【請求項15】 徐放性である請求項1記載の組成物。

【請求項16】 マイクロスフェアである請求項1記載の組成物。

【請求項17】 注射用である請求項1記載の組成物。

【請求項18】 注射用徐放性マイクロスフェアである請求項1記載の組成物。

【請求項19】 性ホルモン依存性疾患の予防・治療剤

である請求項1記載の組成物。

【請求項20】 性ホルモン依存性ガン、性ホルモン依存性ガンの骨転移、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ニキビ、禿頭症、アルツハイマー病、不妊症、過敏性腸症候群またはホルモン非依存性でGnRH感受性である良性または悪性腫瘍の予防・治療剤、生殖調節剤、避妊薬、排卵誘発剤または性ホルモン依存性ガン術後再発予防剤である請求項1記載の組成物。

【請求項21】 (i)非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、(ii)有機酸またはその塩および(iii)生体内分解性ポリマーまたはその塩を有機溶媒に溶解または分散し、該有機溶媒を除去することを特徴とする請求項1記載の組成物の製造法。

【請求項22】 有機酸またはその塩および/または生体内分解性ポリマーまたはその塩を用いることを特徴とする非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモンアゴニストまたはアンタゴニストの結晶化を防止または抑制する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、非ペプチド性性腺刺激ホルモンのアゴニストまたはアンタゴニストの組成物、その製造法および医薬などとしての用途に関する。

【0002】

【従来の技術】例えば、特開平7-97334号公報には、生理活性ペプチドまたはその塩と末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーとからなる徐放性製剤およびその製造法が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】溶解度、融点および結晶性の有無に関わらず、非ペプチド性性腺刺激ホルモン放出ホルモン（以下、性腺刺激ホルモン放出ホルモンをGnRHと称する）のアゴニストまたはアンタゴニストを、高含量に配合した場合でも、生産性よく製造でき、保存安定性などの品質管理上も問題なく、長期にわたる安定した放出速度を実現できる新規組成物が切望されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の課題を解決するために鋭意研究の結果、組成物を形成させ

る際に生体内分解性ポリマーまたはその塩、非ペプチド性性腺刺激ホルモンのアゴニストまたはアンタゴニストおよび有機酸またはその塩を共存させることにより、

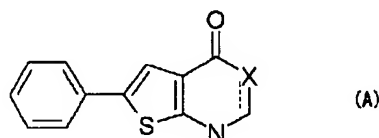
(1)非ペプチド性性腺刺激ホルモンのアゴニストまたはアンタゴニストの溶解度、融点および結晶性の有無に関わらずに高含量で組成物中に取り込むこと、(2)製造時の有機溶媒使用量および使用する有機溶媒の種類を削減できることによる生産性の向上および保存安定性の向上、(3)品質管理項目の削減によるコスト低減および(4)生体内分解性ポリマーの特性や有機酸の種類および添加量によって非ペプチド性性腺刺激ホルモンのアゴニストまたはアンタゴニストの放出速度を制御し、高含量においても長期にわたる持続放出させることを可能とすることができ、さらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、(1)(i)非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、(ii)有機酸またはその塩および(iii)生体内分解性ポリマーまたはその塩を配合してなる組成物、(2)非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの分子量が約1000以下である前記(1)記載の組成物、(3)非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストを組成物全量に対して15%(w/w)以上配合する前記

(1)記載の組成物、(4)非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの塩基当量が生体内分解性ポリマーの酸当量より多い前記(1)記載の組成物、

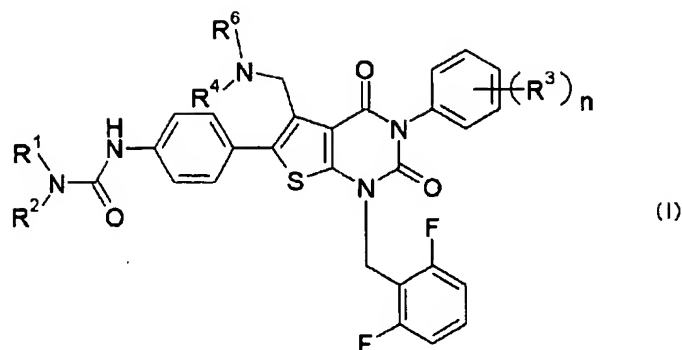
(5)生体内分解性ポリマーの酸当量当たり、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストを1ないし100倍の塩基当量で配合する前記(4)記載の組成物、(6)非ペプチド性GnRHアンタゴニストが、式(A)

【化4】



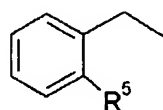
【式中、Xは炭素原子または窒素原子を、---は単結合または二重結合を示す】で表される部分構造を有する化合物またはその塩（以下、化合物(A)と略称する場合がある。）である上記(1)記載の組成物、(7)非ペプチド性GnRHアンタゴニストが、式(I)

【化5】



〔式中、 $R^1$ および $R^2$ は、それぞれ水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1-4$ アルコキシ基、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよい $C_1-4$ アルキル基を、 $R^3$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または置換基を有していてもよい $C_1-4$ アルコキシ基を示すか、または隣接する2つの $R^3$ が連結して $C_1-4$ アルキレンジオキシ基を形成してもよく、 $R^4$ は水素原子または $C_1-4$ アルキル基を、 $R^6$ は置換基を有していてもよい $C_1-4$ アルキル基または式

【化6】



〔式中、 $R^5$ は水素原子を示すか、または $R^4$ と $R^5$ とが連結して複素環を形成してもよい〕で表される基を、および $n$ は0ないし5の整数を示す〕で表される化合物またはその塩である前記(1)記載の組成物、(8)有機酸が常温固体である前記(1)記載の組成物、(9)有機酸が芳香族ヒドロキシカルボン酸である前記(1)記載の組成物、(10)有機酸がサリチル酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸およびバモ酸から選ばれる1種または2種以上である前記(1)記載の組成物、(11)生体内分解性ポリマーが $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体である前記

(1)記載の組成物、(12) $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体が乳酸-グリコール酸重合体である前記(1)記載の組成物、(13)乳酸とグリコール酸の組成モル%が100/0ないし40/60である前記(1)記載の組成物、(14)重合体の重量平均分子量が約3,000ないし約100,000である前記(1)記載の組成物、(15)徐放性である前記(1)記載の組成物、(16)マイクロスフェアである前記(1)記載の組成物、(17)注射用である前記(1)記載の組成物、(18)注射用徐放性マイクロスフェアである前記(1)記載の組成物、(19)性ホルモン依存性疾患の予防・治療剤である前記(1)記載の組成物、(20)性ホルモン依存性ガン、性ホルモン依存性ガンの骨転移、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、

子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ニキビ、禿頭症、アルツハイマー病、不妊症、過敏性腸症候群またはホルモン非依存性でGnRH感受性である良性または悪性腫瘍の予防・治療剤、生殖調節剤、避妊薬、排卵誘発剤または性ホルモン依存性ガン術後再発予防剤である前記(1)記載の組成物、(21)(i)非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、(ii)有機酸またはその塩および(iii)生体内分解性ポリマーまたはその塩を有機溶媒に溶解または分散し、該有機溶媒を除去することを特徴とする前記(1)記載の組成物の製造法、(22)有機酸またはその塩および/または生体内分解性ポリマーまたはその塩を用いることを特徴とする非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの結晶化を防止または抑制する方法、などを提供する。

【0006】さらに、本発明は、(23)芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を含む液を内水相とし、非ペプチド性GnRHアンタゴニストおよび生体内分解性ポリマーまたはその塩を含む有機溶媒溶液を油相とするw/o型乳化物を製造し、次いで有機溶媒を除去することを特徴とする前記(1)記載の組成物の製造法、(24)非ペプチド性GnRHアンタゴニストを含む液を内水相とし、芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含む有機溶媒溶液を油相とするw/o型乳化物を製造し、次いで有機溶媒を除去することを特徴とする前記(1)記載の組成物の製造法、および(25)溶媒の除去法が水中乾燥法である前記(23)または(24)のいずれかに記載の組成物の製造法などを提供する。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明に用いられる非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストは、フリー体であっても塩であってもよい。該「塩」としては、例えば金属塩、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などの薬理学的に許容し得る塩が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；亜鉛塩な

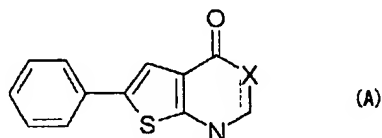
どが挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0008】該非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストは、薬理的に有用なものであればよく、好ましくは合成有機化合物などである。該「合成有機化合物」としては、例えば主として第3級アミンを有する親水性の部分と、鎖状または環状アルキル、芳香族基などの疎水性の高い部分を持つ化合物またはその塩が挙げられる。具体例としては、塩基性かつ両親媒性薬物〔CAD (cationic amphiphilic drug; ファルマコロジカル レビューズ (Pharmacological Reviews)、第42巻、4号、327-354頁等〕などが挙げられる。

【0009】該「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」としては、分子量が約1,000以下、好ましくは約100以上900以下、さらに好まし

くは約100以上800以下、特に好ましくは約100以上750以下の物質が好ましいが、そのプロドラッグでもよく、その溶解度、融点および結晶性の有無などの特性は特に制限を受けない。「GnRHアンタゴニスト」としては、GnRH拮抗作用を有する化合物であればいずれでもよく、例えば、式

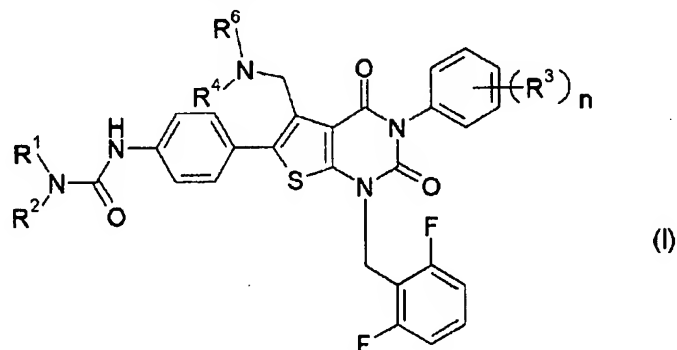
【化7】



〔式中、Xは炭素原子または窒素原子を、---は単結合または二重結合を示す〕で表される部分構造を有する化合物またはその塩（化合物(A)）が挙げられる。化合物(A)として好ましい例としては、下記する例〔I〕（化合物(I)またはその塩）、例〔II〕または例〔III〕などが挙げられる。またGnRH拮抗作用を有する化合物は前記の(A)に限定されず、例えば例〔IV〕の化合物なども好ましい化合物として挙げられる。

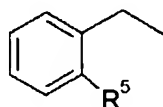
【0010】例〔I〕

【化8】



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ水素原子、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-4アルコキシ基、C<sub>1</sub>-4アルコキシカルボニル基または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基を、R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ基を示すか、または隣接する2つのR<sup>3</sup>が連結してC<sub>1</sub>-4アルキレンジオキシ基を形成してもよく、R<sup>4</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>-4アルキル基を、R<sup>6</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基または式

【化9】



〔式中、R<sup>5</sup>は水素原子を示すか、またはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>とが連結して複素環を形成してもよい〕で表される基を、

およびnは0ないし5の整数を示す〕で表される化合物またはその塩。R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「C<sub>1</sub>-4アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。このうち、C<sub>1</sub>-3アルコキシ基が好ましい。さらに好ましくはメトキシである。R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「C<sub>1</sub>-4アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。このうち、C<sub>1</sub>-3アルコキシカルボニル基が好ましい。さらに好ましくはメトキシカルボニルである。R<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基」の「C<sub>1</sub>-4アルキル基」としては、例えば直鎖状C<sub>1</sub>-4アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど）、分

枝状 $C_3-4$ アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などが挙げられる。このうち、 $C_1-3$ アルキル基が好ましい。とりわけ、エチルが好ましい。

【0011】 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有しているもよい $C_1-4$ アルキル基」の「置換基」としては、例えば(i)ヒドロキシ、(ii) $C_1-7$ アシルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどの $C_1-6$ アルキル-カルボニルオキシなど)、(iii)ベンゾイルオキシ、(iv) $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンジルオキシカルボニル、 $C_1-4$ アシル(例、アセチル、プロピオニルなどの $C_1-3$ アルキル-カルボニルなど)、 $C_1-4$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)および $C_1-3$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニルなど)などから選ばれる置換基を1または2個有しているもよいアミノ基(例、アミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノなど)、(v) $C_1-10$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなど)、(vi) $C_3-7$ シクロアルキルオキシカルボニルオキシ- $C_1-3$ アルコキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エトキシなど)、(vii) $C_1-3$ アルコキシ- $C_1-3$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシなど)などが挙げられる。このうち、ヒドロキシが好ましい。 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有しているもよい $C_1-4$ アルキル基」の「 $C_1-4$ アルキル基」は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有しているもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。 $R^1$ および $R^2$ は、どちらか一方が水素原子、他方が $C_1-3$ アルコキシ基が好ましい。

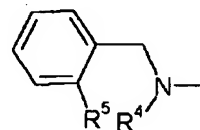
【0012】 $R^3$ で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。このうち塩素が好ましい。 $R^3$ で示される「置換基を有しているもよい $C_1-4$ アルコキシ基」の「 $C_1-4$ アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。このうち、メトキシなどが好ましい。 $R^3$ で示される「置換基を有しているもよい $C_1-4$ アルコキシ基」の「置換基」としては、前記 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有しているもよい $C_1-4$ アルキル基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。このうち $C_1-10$ アルコキシ基が好ましく、特にメトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどの $C_1-4$ アルコキシ基が好ましい。該 $C_1-4$

アルコキシ基は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有しているもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。隣接する2つの $R^3$ が連結して形成する「 $C_1-4$ アルキレンジオキシ基」としては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが挙げられる。 $R^3$ は、水素原子が好ましい。

【0013】 $R^4$ で示される「 $C_1-4$ アルキル基」としては、例えば直鎖状 $C_1-4$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど)、分枝状 $C_3-4$ アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど)などが挙げられる。このうち $C_1-3$ アルキル基が好ましい。とりわけ、メチルが好ましい。 $R^6$ で示される「置換基を有しているもよい $C_1-4$ アルキル基」としては、 $R^1$ または $R^2$ で示される「置換基を有しているもよい $C_1-4$ アルキル基」と同様のものが挙げられる。

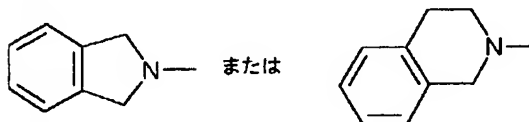
【0014】 $R^4$ と $R^5$ とが連結して形成される「複素環」としては、5または6員含窒素複素環基が挙げられる。 $R^4$ と $R^5$ とが連結するとき、式

【化10】



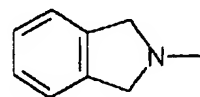
で表される基としては、例えば、式

【化11】



で表される基などが挙げられる。このうち、式

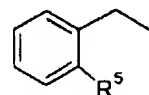
【化12】



で表される基が好ましい。

【0015】 $R^6$ は、式

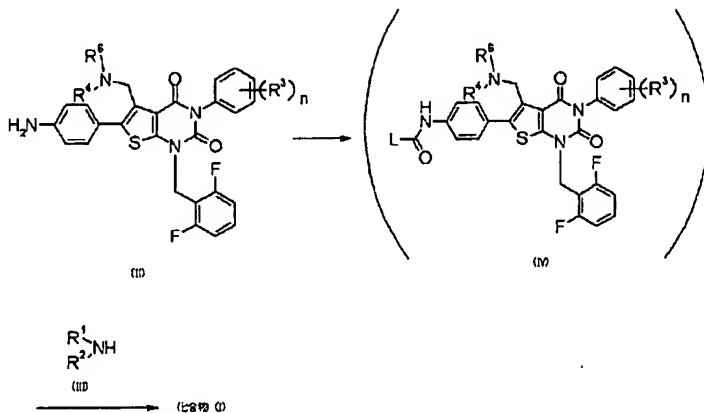
【化13】



〔式中、 $R^5$ は前記と同意義を示す〕で表される基が好ましい。 $R^4$ は $C_1-3$ アルキル基および $R^5$ は水素原子が好ましい。 $n$ は0ないし2の整数が好ましい。

【0016】化合物(I)中、好ましい化合物としては、 $R^1$ がヒドロキシ基、メトキシ基または $C_1-3$ ア

ルキル基； $R^2$  が水素原子または  $C_1 - 3$  アルキル基； $R^4$  が  $C_1 - 3$  アルキル基； $R^6$  がベンジル基；および  $n$  が 0 である化合物またはその塩などが挙げられる。中でも好ましくは、 $R^1$  がメトキシ基； $R^2$  が水素原子； $R^4$  が  $C_1 - 3$  アルキル基； $R^6$  がベンジル基；および  $n$  が 0 である化合物またはその塩などが挙げられる。化合物 (I) の具体例としては、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-ヒドロキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メチルウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-エチルウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンまたはこれらの塩などが挙げられる。なかでも、5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (製造法 1)



前記式中、Lは脱離基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。Lで示される「脱離基」としては、例えば1-イミダゾリル、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルコキシ基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、1ないし3個のハロゲン原子（例、塩素、臭素等）を有していてもよい  $C_1 - 4$  アルコキシ基（例、2,2,2-トリクロロエトキシ基）などが挙げられる。

【0019】化合物 (II) は、例えば特開平9-169

H,3H)-ジオンまたはその塩などが好ましい。

【0017】化合物 (I) の塩としては、生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など）との塩、または有機酸（例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）との塩などが用いられる。化合物 (I) が酸性基を有している場合は、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属、アンモニアなど）または有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなど）と生理学的に許容される塩を形成してもよい。

【0018】化合物 (I) の製造法は特に限定されるものではないが、公知の方法、例えば、特開平9-169768号公報、WO 96/24597号公報に記載の方法またはこれらに準ずる方法または特開2001-278884号公報に記載の方法により製造することができる。詳細には、以下の製造法1および製造法2により製造しうる。反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物 (I) の塩と同様のものなどが挙げられる。

【化14】

768号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法により製造しうる。化合物 (III) は、公知の方法により製造しうる。化合物 (II) とカルボニルジイミダゾール（N,N'-カルボニルジイミダゾール；CDI）またはホスゲン（二量体および三量体も含む）等とを反応させ、化合物 (IV) を得、次いで化合物 (III) を反応させ、化合物 (I) を得る。化合物 (IV) は単離せずに反応を続けてもよく、また、単離して次工程に使用してもよい。また、化合物 (IV) は、化合物 (II) とクロロギ



酸エステル化合物（例、クロロギ酸 2, 2, 2-トリクロロエチル、クロロギ酸 1-クロロエチル等）などとを反応させても得られる。

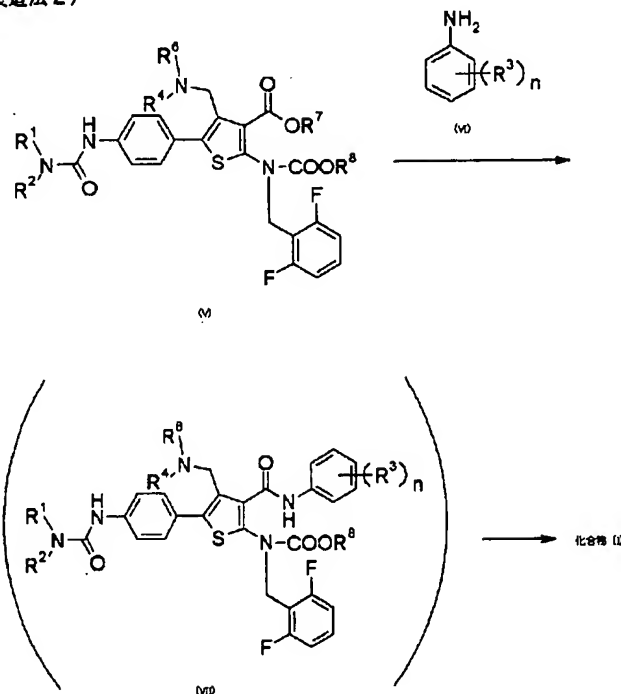
【0020】化合物 (II) とカルボニルジミダゾールまたはホスゲン等との反応において、カルボニルジミダゾールまたはホスゲン等の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、それぞれ約 1 ないし 3 モルである。本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、エーテル類（例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）等が用いられる。反応温度は、通常、約 0 ないし 約 150℃、好ましくは、室温下（約 15 ないし 約 25℃）である。反応時間は通常約 1 ないし 約 36 時間である。本反応は、必要に応じ、塩基の存在下に行われる。該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、

（製造法 2）

炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。該「塩基」の使用量は、化合物 (II) 1 モルに対し、約 2 モルないし 20 モル、好ましくは、約 5 モルないし 12 モルである。次いで行われる化合物 (III) との反応条件は、化合物 (II) とカルボニルジミダゾールまたはホスゲンとを反応させる条件と同様に行えばよい。化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) または化合物 (IV) 1 モルに対し、約 2 ないし 20 モル、好ましくは、約 5 ないし 10 モルである。反応温度は、通常、約 0 ないし 150℃ であり、好ましくは室温下（約 15 ないし 25℃）である。反応時間は、通常約 1 ないし 6 時間である。また、カルボニルジミダゾールまたはホスゲンと化合物 (III) とは、同時に化合物 (II) と反応させてもよい。

【0021】

【化 15】



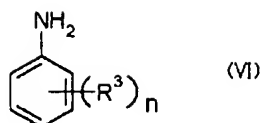
前記式中、 $R^7$  は水素原子またはアルキル基を、 $R^8$  はアルキル基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。 $R^7$  または  $R^8$  で示される「アルキル基」としては、 $R^1$  または  $R^2$  で示される「置換基を有していてもよい  $C_{1-4}$  アルキル基」の「 $C_{1-4}$  アルキル基」と同様のものが挙げられる。

【0022】化合物 (V) は、公知の方法、例えば *p*-ニトロフェニルアセトン、シアノ酢酸エステル誘導体および硫黄を反応させ（例、Chem. Ber., 99巻, 94-100

頁, 1966年等）、得られる 2-アミノ-4-メチル-5-(4-ニトロフェニル)チオフェンを、特開平 9-169768 号公報、WO 96/24597 号公報等に記載の方法またはこれに準ずる方法に付すことにより得られる。

【0023】①  $R^7$  が水素原子の場合、化合物 (V) を、縮合試薬の存在下、式

【化 16】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩（以下、化合物（VI）と略記する）と反応させ、化合物（VII）を得、次いで閉環反応に付し、化合物（I）を得る。該「縮合試薬」としては、例えば、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate: PyBOP）などが挙げられる。該「縮合試薬」の使用量は、化合物（V）1モルに対し、約1ないし3モルである。本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、アルコール類（例、エタノール、メタノールなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）等が用いられる。反応温度は、通常、約0ないし約150℃、好ましくは、室温下（約15ないし約25℃）である。反応時間は通常約1ないし約36時間である。生成物は反応液のまま、あるいは粗製物として次の反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもできる。

【0024】化合物（VII）を塩基の存在下、閉環反応に付すことにより化合物（I）を得ることができる。該「塩基」としては、例えば、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。該「塩基」の使用量は、化合物（VII）1モルに対し、約2モルないし20モル、好ましくは、約5モルないし12モルである。本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、アルコール類（例、エタノール、メタノールなど）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエンなど）、アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど）、ハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）等が用いられる。反応温度は、通常、約0ないし約150℃、好ましくは、室温下（約15ないし約25℃）である。反応時間は通常約1ないし約3

6時間である。

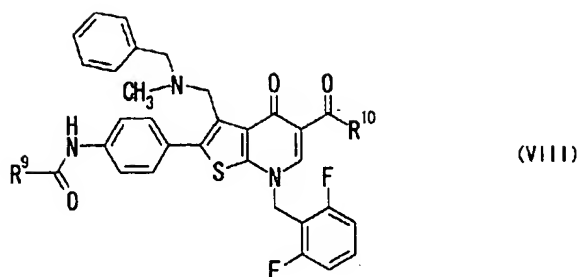
【0025】②R<sup>7</sup> がアルキル基の場合、化合物（V）を活性化された化合物（VI）と反応させ、化合物（I）を得る。活性化された化合物（VI）は、公知の方法に従い製造でき、例えば、反応に悪影響を与えない適当な溶媒中、有機アルミニウム試薬と化合物（VI）とを反応させることにより得られる。該「有機アルミニウム試薬」としては、例えば、トリメチルアルミニウム、ジメチルアルミニウムクロライドなど、またはこれらを含む溶液などが挙げられる。該「有機アルミニウム試薬」の使用量は、化合物（VI）1モルに対し、1ないし5モル、好ましくは1モルである。該溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素類（例、クロロホルム、ジクロロメタンなど）が好ましい。反応温度は、通常、約0ないし150℃、好ましくは室温下（約15ないし25℃）である。反応時間は、通常約1ないし6時間である。化合物（V）を活性化された化合物（VI）と反応させることにより、閉環反応が行われ、化合物（I）が得られる。該「化合物（V）」の使用量は、化合物（VI）および有機アルミニウム試薬の混合物に対し、約1/5量が好ましい。本反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、活性化された化合物（VI）を得る反応に用いられた溶媒が好ましい。反応温度は、通常、約0ないし150℃、好ましくは室温下（約15ないし25℃）である。反応時間は、通常約1ないし48時間である。

【0026】化合物（I）は、公知の分離手段、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。化合物（I）が遊離体で得られた場合には、公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。化合物（I）は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該水和物としては、例えば、1水和物、1.5水和物および2水和物などが挙げられる。化合物（I）が光学活性体の混合物として得られる場合には、公知の光学分割手段により目的とする（R）体または（S）体に分離することができる。化合物（I）は同位元素（例、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>35</sup>S）などで標識されていてもよい。

【0027】例（II）

式（VIII）

【化17】



〔式中、 $R^9$ は置換基を有していてもよい $C_1-7$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルコキシアミノ基または置換基を有していてもよいヒドロキシアミノ基を、 $R^{10}$ は置換基を有していてもよい $C_1-7$ アルキル基または置換基を有していてもよいフェニル基をそれぞれ示し、 $R^9$ が無置換の $C_1-7$ アルキル基である場合、 $R^{10}$ は置換された $C_1-7$ アルキル基または置換されたフェニル基を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(VIII)と略記することもある〕。前記式中の各置換基の定義を以下に記す。 $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい $C_1-7$ アルキル基」の「 $C_1-7$ アルキル基」としては、例えば直鎖 $C_1-7$ アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルなど)、分枝 $C_3-7$ アルキル基(例、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチルなど)などが挙げられる。このうち、分枝 $C_3-7$ アルキル基が好ましい。とりわけ、イソプロピルが好ましい。 $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい $C_1-7$ アルキル基」の「置換基」としては、例えば(i)ヒドロキシ基、(ii) $C_1-7$ アシルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどの $C_1-6$ アルキル-カルボニルオキシ；ベンゾイルオキシなど)、(iii) $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンジルオキシカルボニル、 $C_1-3$ アシル(例、アセチル、プロピオニルなどの $C_1-2$ アルキル-カルボニルなど)、 $C_1-3$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニルなど)および $C_1-3$ アルキル(例、メチル、エチルなど)などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ(具体例：アミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなど)、(iv) $C_3-7$ シクロアルキルオキシカルボニルオキシ(例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど)および $C_1-3$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい $C_1-10$ (好ましくは $C_1-4$ )アルコキシ(例、

メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシなど)、(v) $C_1-6$ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)などが挙げられる。このうちヒドロキシ基が好ましい。該「 $C_1-7$ アルキル基」は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

【0028】 $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基」の「 $C_3-7$ シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。このうち、好ましくは、シクロプロピルが挙げられる。 $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基」の「置換基」としては、前記 $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい $C_1-7$ アルキル基」の「置換基」と同様のものが1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。 $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルコキシアミノ基」の「 $C_1-6$ アルコキシアミノ基」としては、例えば、モノ-またはジ- $C_1-6$ アルコキシアミノ基(例、メトキシアミノ、エトキシアミノ、ジメトキシアミノ、ジエトキシアミノ、エトキシメトキシアミノなど)が挙げられる。このうち、モノ- $C_1-3$ アルコキシアミノ基(例、メトキシアミノなど)が好ましい。 $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルコキシアミノ基」の「置換基」としては、前記 $R^9$ で示される「置換基を有していてもよい $C_1-7$ アルキル基」の「置換基」と同様のものが同個数挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。該「置換基」は、 $C_1-6$ アルコキシアミノ基の「 $C_1-6$ アルコキシ基」または「アミノ基」を置換していてもよい。該「置換基を有していてもよい $C_1-6$ アルコキシアミノ基」の具体例としては、メトキシアミノ、N-メチル-N-メトキシアミノ、N-エチル-N-メトキシアミノ、エトキシアミノ、ジメトキシアミノ、ジエトキシアミノ、エトキシメトキシアミノなどの $C_1-3$ アルコキシアミノ基、N- $C_1-3$ アル

キル-N-C<sub>1-3</sub> アルコキシアミノ基などが挙げられる。

【0029】R<sup>9</sup>で示される「置換基を有していてもよいヒドロキシアミノ基」の「置換基」としては、ヒドロキシアミノ基の「ヒドロキシ基」または「アミノ基」を置換していてもよく、該「ヒドロキシ基」上の置換基としては、(i) C<sub>1-7</sub> アシル基（例、アセチル、プロピオニルなどのC<sub>1-6</sub> アルキル-カルボニル；ベンゾイルなど）、(ii) C<sub>1-6</sub> アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、ベンジルオキシカルボニル、C<sub>1-3</sub> アシル（例、アセチル、プロピオニルなどのC<sub>1-2</sub> アルキル-カルボニルなど）、C<sub>1-3</sub> アルキルスルホニル（例、メタンスルホニルなど）およびC<sub>1-3</sub> アルキル（例、メチル、エチルなど）などから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ基（具体例：アミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノなど）、(iii) C<sub>3-7</sub> シクロアルキルオキシカルボニルオキシ（例、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなど）およびC<sub>1-3</sub> アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC<sub>1-10</sub>（好ましくはC<sub>1-4</sub>）アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル、メトキシメチル、エトキシメチルなど）などが挙げられ、該「アミノ基」上の置換基としては、前記(i)ないし(iii)記載の基などが挙げられる。ヒドロキシアミノ基の「ヒドロキシ基」または「アミノ基」の各置換基は同一または異なってもよい。「置換基を有していてもよいヒドロキシアミノ基」の好ましい例としては、N-C<sub>1-6</sub> アルキル-N-ヒドロキシアミノ基（例、N-メチル-N-ヒドロキシアミノ、N-エチル-N-ヒドロキシアミノなど）などが挙げられる。さらに好ましくはN-C<sub>1-3</sub> アルキル-N-ヒドロキシアミノ基などである。

【0030】R<sup>10</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-7</sub> アルキル基」の「C<sub>1-7</sub> アルキル基」としては、例えば直鎖または分枝C<sub>1-7</sub> アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチルなど）などが挙げられる。このうちC<sub>1-3</sub> アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）が好ましい。特に好ましくはイソプロピルである。R<sup>10</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-7</sub> アルキル基」の「置換基」としては、前記R<sup>9</sup>で示される「置換基を有していてもよいC<sub>1-7</sub> アルキル基」の

「置換基」と同様のものが同個数挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。R<sup>10</sup>で示される「置換基を有していてもよいフェニル基」の「置換基」としては、例えばハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C<sub>1-3</sub> アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど）、C<sub>1-3</sub> アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）が挙げられる。中でもハロゲン（好ましくはフッ素）が好ましい。該「フェニル基」は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

【0031】R<sup>9</sup>は、好ましくは、置換された分枝C<sub>3-7</sub> アルキル基または置換されたC<sub>3-7</sub> シクロアルキル基、さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換された分枝C<sub>3-7</sub> アルキル基またはヒドロキシ基で置換されたC<sub>3-7</sub> シクロアルキル基である。このうち、ヒドロキシ基で置換されたC<sub>3-7</sub> シクロアルキル基が好ましい。また、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-3</sub> アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>3-7</sub> シクロアルキル基、モノ-C<sub>1-3</sub> アルコキシアミノ、N-C<sub>1-3</sub> アルキル-N-ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシアミノ基なども好ましい。R<sup>9</sup>は、特に好ましくは、ヒドロキシ基で置換されていてもよいシクロプロピル基またはメトキシアミノ基などである。最も好ましくは、ヒドロキシ基で置換されたシクロプロピル基である。R<sup>10</sup>は、好ましくは、置換基を有していてもよいC<sub>1-7</sub> アルキル基である。さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-3</sub> アルキル基などである。特に好ましくはイソプロピルである。また、フェニルも好ましい。化合物(VIII)の好ましい例としては、R<sup>9</sup>が、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-3</sub> アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>3-7</sub> シクロアルキル基またはモノ-C<sub>1-3</sub> アルコキシアミノ基；R<sup>10</sup>が、C<sub>1-3</sub> アルキル基またはフェニル基である化合物またはその塩などが挙げられる。さらに好ましくは、R<sup>9</sup>が(1)1または2個のヒドロキシ基で置換されたC<sub>1-3</sub> アルキル基、(2)ヒドロキシ基で置換されたC<sub>3-7</sub> シクロアルキル基、または(3)C<sub>1-3</sub> アルコキシアミノ基；R<sup>10</sup>がイソプロピル基またはフェニル基である化合物またはその塩などが挙げられる。また、R<sup>9</sup>が(1)ヒドロキシ基、C<sub>1-3</sub> アルキル-カルボニルオキシ、アミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub> アルコキシ、C<sub>1-3</sub> アルコキシ-C<sub>1-3</sub> アルコキシおよびC<sub>1-3</sub> アルコキシ-カルボニルから選ばれる置換基を1ないし2個有していてもよいC<sub>1-7</sub> アルキル基、(2)ヒドロキシ基またはC<sub>1-3</sub> アルキル-カルボニルオキシで置換されていてもよいC<sub>3-7</sub> シクロアルキ

ル基、または(3)  $C_1 - 3$  アルコキシアミノ基;  $R^{10}$  が(1) ヒドロキシ基で置換されていてもよいイソプロピル基または(2) フェニル基である化合物またはその塩も好ましい。

【0032】化合物(VIII)の好ましい具体例としては、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニル)-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、5-ベンゾイル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-2-(4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)フェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン、5-(4-フルオロベンゾイル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-2-(4-シクロプロパンカルボニルアミノフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-N'-メトキシウレイドフェニル)-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、(R)-4,7-ジヒ

ドロ-2-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)フェニル]-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-イソブチル-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、4,7-ジヒドロ-2-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニルアミノ)フェニル]-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-イソブチル-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、4,7-ジヒドロ-2-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチルアミノ)フェニル]-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-イソブチル-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、(R)-4,7-ジヒドロ-2-[4-(2,3-ジヒドロキシプロピオニルアミノ)フェニル]-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-イソブチル-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-5-ベンゾイル-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4,7-ジヒドロ-2-[4-(1-ヒドロキシシクロプロピル)カルボニルアミノ]フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジンまたはそれらの塩などが挙げられる。

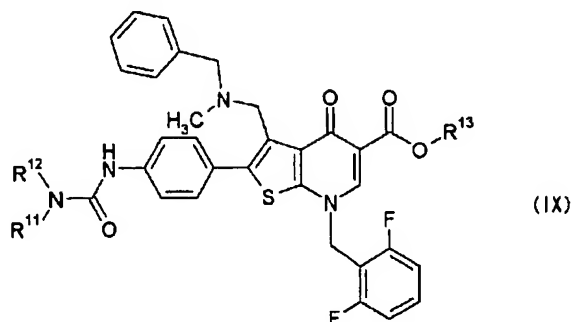
【0033】化合物(VIII)の塩としては、化合物(I)の塩と同様のものが挙げられる。

【0034】化合物(VIII)は、公知の方法、例えば特開2000-219690号公報に記載の方法またはこれに準ずる方法により製造することができる。

【0035】例(III)

式(IX)

【化18】



〔式中、 $R^{11}$  は水素原子または $C_1 - 3$  アルキル基、 $R^{12}$  は水素原子、ヒドロキシ基または $C_1 - 3$  アルコキシ基、 $R^{13}$  は置換基を有していてもよい $C_3 - 7$  分枝アルキル基または置換基を有していてもよい $C_3 - 7$  シクロアルキル基を示す〕で表される化合物〔以下、化合物(IX)と略記することもある〕またはその塩。

【0036】式(IX)の式中の各置換基の定義を以下に記す。 $R^{11}$  で示される「 $C_1 - 3$  アルキル基」として

は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが挙げられる。このうち、メチル、エチルが好ましい。さらに好ましくはメチルである。 $R^{12}$  で示される「 $C_1 - 3$  アルコキシ基」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。このうち、メトキシ、エトキシが好ましい。さらに好ましくはメトキシである。 $R^{13}$  で示される「置換基を有していてもよい $C_3 - 7$  分枝アルキル基」の「 $C_3 - 7$  分枝アルキル基」

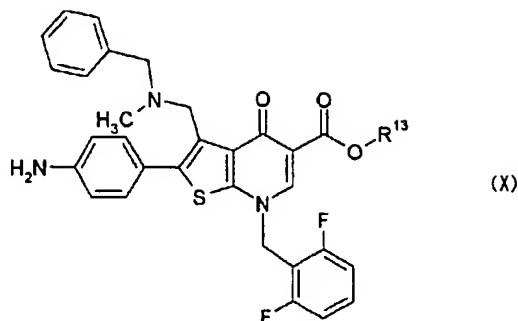
としては、例えばイソプロピル、イソブチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、5-メチルヘキシル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、イソヘキシル、2,4-ジメチル-3-ペンチルなどが挙げられる。このうち、イソプロピル、イソブチル、2,4-ジメチル-3-ペンチルなどが好ましい。さらに好ましくはイソプロピルである。

【0037】 $R^{13}$ で示される「置換基を有していてもよい $C_3-7$ 分枝アルキル基」の「置換基」としては、例えば (i) ヒドロキシ基、(ii)  $C_1-7$ アシルオキシ基 (例、アセトキシ、プロピオニルオキシなどの $C_1-6$ アルキル-カルボニルオキシ；ベンゾイルオキシなど)、(iii)  $C_1-10$ アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなど) などが挙げられる。該「 $C_3-7$ 分枝アルキル基」は、例えば前記置換基を、置換可能な位置に1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。 $R^{13}$ で示される「置換基を有していてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基」の「 $C_3-7$ シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられる。このうち、好ましくは、シクロヘキシルが挙げられる。 $R^{13}$ で示される「置換基を有していてもよい $C_3-7$ シクロアルキル基」の「置換基」としては、前記「置換基」と同様のものが同個数挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。化合物 (IX) の好ましい具体例としては、イソプロピル {3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-(3-メチルウレイド)フェニル]-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸エステル} またはその塩などが挙げられる。

【0038】化合物 (IX) の塩としては、化合物 (I) の塩と同様のものが挙げられる。

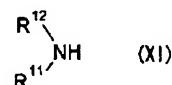
【0039】化合物 (IX) は、公知の方法、例えば、WO 95/28405号公報に記載の方法またはこれに準じる方法または特願2000-216030号公報に記載の方法により製造することができる。具体例としては、式 (X)

【化19】



〔式中、 $R^{13}$ は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (X) と略記することもある〕とカルボニルジイミダゾール (N,N'-カルボニルジイミダゾール；CDI) またはホスゲン (二量体および三量体も含む) 等を反応させ、次いで式 (XI)

【化20】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表わされる化合物 (XI) を反応させ、化合物 (IX) を得る。化合物 (X) および (XI) の塩としては、例えば化合物 (IX) の塩と同様のものなどが挙げられる。化合物 (X) は、WO 95/28405号公報に記載の方法またはこれに準じる方法により製造することができる。化合物 (XI) は、市販品を用いることができる。カルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等の使用量は、化合物 (X) 1モルに対し、それぞれ約1ないし5モルである。化合物 (X) とカルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等との反応は、通常反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、エーテル類 (例、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなど)、芳香族炭化水素類 (例、ベンゼン、トルエンなど)、アミド類 (例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、ハロゲン化炭化水素類 (例、クロロホルム、ジクロロメタンなど) 等が用いられる。反応温度は、通常、約0ないし50℃、好ましくは、約0ないし25℃である。反応時間は通常約1ないし12時間である。

【0040】本反応は、必要に応じ、塩基の存在下に行われる。該「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化タリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が用いられる。該「塩基」の使用量は、化合物 (X) 1モルに対し、約1ないし5モル、好ましくは、約1ないし3モルである。次いで行われる化合物 (XI) との反応条件は、化合物 (X) とカルボニルジイミダゾールまたはホスゲン等とを反応させる条件と同様に行えばよい。化合物 (XI) の使用量は、化合物

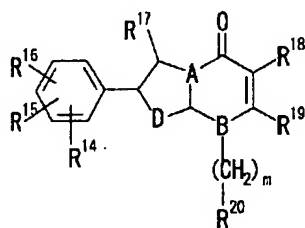
(X) 1モルに対し、約1ないし10モル、好ましくは、約1ないし5モルである。反応温度は、通常、約0ないし50℃であり、好ましくは約0ないし25℃である。反応時間は、通常約1ないし12時間である。また、カルボニルジイミダゾールまたはホスゲンと化合物(XI)とは、同時に化合物(X)と反応させてもよい。

【0041】化合物(IX)は、公知の分離手段、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどにより単離、精製することができる。化合物(IX)が遊離体で得られた場合には、公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。化合物(IX)は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。該水和物としては、例えば、1水和物、1.5水和物および2水和物などが挙げられる。化合物(IX)は同位元素(例、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{35}\text{S}$ )などで標識されていてもよい。

【0042】例(IV)

式(XII)

【化21】



(XII)

〔式中、AまたはDはいずれか一方が窒素原子で他方が炭素原子または両方が窒素原子を、Bは窒素原子または炭素原子を、mは0ないし3の整数を、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ同一または異なって(i)水素原子または(ii)炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介して結合する基を、 $R^{17}$ は炭素原子を介して結合する基を、 $R^{18}$ は水素原子、ハロゲンまたは炭素原子もしくは酸素原子を介して結合する基を、 $R^{19}$ は水素原子または炭素原子を介して結合する基を、 $R^{20}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい同素環基または複素環基を、破線部分は単結合または二重結合をそれぞれ示す〕で表される化合物またはその塩(以下、化合物(XII)またはその塩と略記することもある)；

【0043】式(XII)の式中の各置換基の定義を以下に記す。式中、炭素原子を介して結合する基としては、(1)置換基を有していてもよい炭化水素基、(2)置換基を有していてもよいアシル基、(3)置換基を有していてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、(4)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、または(5)シアノ基が挙げられる。式中、窒素原子を介して結合する基としては、(1)ニトロ基、(2)式-

$\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 〔式中、 $R^{21}$ は水素、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよい複素環基または式 $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}^{25}$ 〔式中、tは0ないし2の整数を、 $R^{25}$ は水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-10$ 炭化水素基を示す〕で表される基を、 $R^{22}$ は水素、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよいアシル基を示すか、 $R^{21}$ と $R^{22}$ とが結合し隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環状アミノ基を形成していてもよい〕で表される基が挙げられる。式中、酸素原子を介して結合する基としては、置換基を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。該置換基を有していてもよいヒドロキシ基としては、式 $-\text{O}-\text{R}^{26}$ 〔式中、 $R^{26}$ は水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい $\text{C}_1-10$ 炭化水素基、 $\text{C}_1-20$ アシル基、 $\text{C}_1-20$ アルキルスルホニル基、 $\text{C}_6-14$ アリールスルホニル基もしくは複素環基を示す〕で表される。式中、硫黄原子を介して結合する基としては、式 $-\text{S}(\text{O})\text{t}-\text{R}^{27}$ 〔式中、tは0ないし2の整数を、 $R^{27}$ は水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは複素環基を示す〕で表される基が挙げられる。〕

【0044】エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、式 $-\text{COO}-\text{R}^{34}$ 〔式中、 $R^{34}$ は水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-10$ 炭化水素基を示す。〕で表される基が挙げられる。アミド化されていてもよいカルボキシル基としては、式 $-\text{CO}-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ 〔式中、 $R^{28}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアルコキシ基を示す。 $R^{29}$ は水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。 $R^{28}$ と $R^{29}$ とは、隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環状アミノ基を形成してもよい。〕で表される基が挙げられる。該アミド化されていてもよいカルボキシル基としては、例えば $-\text{CONH}_2$ で示される基、またはモノーもしくはジ- $\text{C}_1-15$ アルキルカルバモイル基、好ましくはモノーもしくはジ- $\text{C}_1-10$ アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイル等)などが好ましく挙げられる。

【0045】置換基を有していてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、例えば $\text{C}_1-20$ 炭化水素基(好ましくは、 $\text{C}_1-10$ 炭化水素基)が好ましい。該 $\text{C}_1-20$ 炭化水素基の例としては、例えば、(1) $\text{C}_1-15$ アルキル基(例として、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等が挙げられ、なかでも、C

1-10 アルキルが好ましく、特にC<sub>1</sub>-6 アルキル基が好ましい)、(2)C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル基(例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、なかでもC<sub>3</sub>-6 シクロアルキル基が好ましい)、(3)C<sub>2</sub>-10 アルケニル基(例として、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、ブタジエニル、2-メチルアリル、ヘキサトリエニル、3-オクテニル等が挙げられ、なかでもC<sub>2</sub>-6 アルケニル基が好ましい)、(4)C<sub>2</sub>-10 アルキニル基(例として、エチニル、2-プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、1-ブチニル、3-ヘキシニルなどが挙げられ、なかでもC<sub>2</sub>-6 アルキニル基が好ましい)、(5)C<sub>3</sub>-10 シクロアルケニル(例として、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられ、なかでもC<sub>3</sub>-6 シクロアルケニル基が好ましい)、(6)C<sub>6</sub>-14 アリール基(例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチル、アントラセニル等が挙げられ、なかでも、フェニル、ナフチルが好ましい)、および(7)C<sub>7</sub>-20 アラルキル基(例として、ベンジル、フェネチル、ベンツヒドリル等のC<sub>6</sub>-14 アリール-C<sub>1</sub>-6 アルキル基が挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルなどのフェニル-C<sub>1</sub>-6 アルキル基が好ましい)などが挙げられる。

【0046】炭化水素基は、置換可能な任意の位置に1ないし6個、好ましくは1ないし5個、さらに好ましくは1ないし3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)ニトロソ、(4)シアノ、(5)置換基〔例、(i)C<sub>1</sub>-6 アルキル(該C<sub>1</sub>-6 アルキルは、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ、C<sub>1</sub>-3 アルコキシ-C<sub>1</sub>-3 アルコキシ、C<sub>1</sub>-3 アルキルチオ、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-3 アルコキシ、C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニル、カルボキシ、カルバモイル、C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルバモイル、5ないし8員複素環基(下記の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基」と同様のもの)またはハロゲンを置換基として1ないし3個有していてもよい)、(ii)C<sub>1</sub>-4 アシル(C<sub>1</sub>-4 アルカノイル、C<sub>2</sub>-4 アルケノイル等)、(iii)C<sub>7</sub>-20 アラルキル(該C<sub>7</sub>-20 アラルキル基はC<sub>6</sub>-14 アリール-C<sub>1</sub>-6 アルキルであり、ハロゲン、C<sub>1</sub>-3 アルコキシまたはC<sub>1</sub>-4 アルキルを1ないし3個、好ましくは1個、置換基として有していてもよい)、(iv)C<sub>6</sub>-14 アリール(該C<sub>6</sub>-14 アリールは、ハロゲンを1ないし3個、好ましくは1個、置換基として有していてもよい)、(v)C<sub>2</sub>-6 アルケニル、(vi)C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル、(vii)C<sub>1</sub>-3 アルコキシ-カルボニル、(viii)モノ-またはジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ、(ix)C

2-6 アルケニルアミノ、(x)C<sub>1</sub>-3 アルコキシ-カルボニル、(xi)C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニル、または(xii)C<sub>3</sub>-6 シクロアルキルオキシ-カルボニル〕を有していてもよいヒドロキシ、(6)式-S(O)t-R<sup>30</sup>〔式中、tは0ないし2の整数を、R<sup>30</sup>は水素原子または置換可能な任意の位置に1ないし3個、好ましくは1個の置換基(例、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、シアノ-C<sub>6</sub>-14 アリール、ハロゲン-C<sub>6</sub>-14 アリール等)を有していてもよい炭化水素基を示し、該炭化水素基としては、C<sub>1</sub>-20 炭化水素基、特に、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>6</sub>-14 アリール、C<sub>7</sub>-20 アラルキルが好ましい〕で表される基、(7)置換基を有していてもよいアミノ基〔例、式-NR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>〔式中、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は、同一または異なって、水素原子、C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ、C<sub>2</sub>-6 アルケニル、C<sub>3</sub>-7 シクロアルキル、フェニル、フェニル-C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルカノイル、C<sub>3</sub>-6 アルケノイル、C<sub>4</sub>-7 シクロアルキル-カルボニル、フェニル-C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルボニル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルボニル、フェニル-C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルボニルまたは5ないし8員複素環基(下記の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基」と同様のもの)を示す〕で表される基〕、(8)式-CO-R<sup>33</sup>〔式中、R<sup>33</sup>は、(i)水素原子、(ii)ヒドロキシ、(iii)C<sub>1</sub>-10 アルキル、(iv)C<sub>1</sub>-6 アルコキシ(このアルコキシは、ハロゲンやニトロなどの置換基を置換可能な任意の位置に1ないし3個、好ましくは1個有していてもよいC<sub>6</sub>-14 アリールで置換されていてもよい)、(v)C<sub>3</sub>-6 シクロアルキル、(vi)C<sub>6</sub>-14 アリール、(vii)C<sub>6</sub>-14 アリールオキシ、(viii)C<sub>7</sub>-20 アラルキル、(ix)式-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>〔式中、R<sup>23</sup>は水素またはそれぞれ置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-10 炭化水素基、C<sub>1</sub>-20 アシル基、ヒドロキシ基、複素環基もしくは式-S(O)t-R<sup>25</sup>〔式中、tは0ないし2の整数を、R<sup>25</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-10 炭化水素基または複素環基を示す)で表される基を、R<sup>24</sup>は水素またはC<sub>1</sub>-10 炭化水素基を示すか、R<sup>23</sup>とR<sup>24</sup>とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環状アミノ基を形成していてもよい)で表される置換基を有していてもよいアミノ基または(x)5ないし8員複素環基(下記の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基」と同様のもの)を示す〕で表される基(例えば、C<sub>1</sub>-6 アルカノイル、C<sub>3</sub>-6 アルケノイル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルボニルなどが好ましい)、(9)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれ



る1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし8員の複素環基、(10)スルホ、(11) $C_{6-14}$ アリアル、(12) $C_{3-7}$ シクロアルキル、(13) $C_{1-6}$ アルケレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、2,2-ジメチレンジオキシ等)、(14)オキソ、(15)チオキソ、(16) $C_{2-4}$ アルキニル、(17) $C_{3-10}$ シクロアルキル、(18) $C_{2-10}$ アルケニル(好ましくは、 $C_{2-6}$ アルケニル基)、(19) $C_{7-20}$ アラルキル(例、 $C_{6-14}$ アリアル- $C_{1-6}$ アルキル)、(20)アミノおよび(21)アジドなどが挙げられる。

【0047】置換基を有している炭化水素基上の置換基のうち、(9)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし8員の複素環基、(11) $C_{6-14}$ アリアル、(12) $C_{3-7}$ シクロアルキル、(16) $C_{2-4}$ アルキニル、(17) $C_{3-10}$ シクロアルキル基、(18) $C_{2-10}$ アルケニル基、および(19) $C_{7-20}$ アラルキルなどは、置換可能な任意の位置にさらに1ないし4個、好ましくは1ないし3個の置換基を有してもよい。該さらに有していてもよい置換基としては、例えば、(1)ヒドロキシ、(2)アミノ、(3)モノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(4) $C_{1-4}$ アルコキシ、(5)ハロゲン、(6)ニトロおよび(7) $C_{1-6}$ アルキル等から選ばれる1ないし3個の基、さらに好ましくは1ないし2個の基が挙げられる。例えば、該炭化水素基がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリアルまたはアラルキル基である場合は、置換基として $C_{1-6}$ アルキルを1ないし3個有していてもよく、この $C_{1-6}$ アルキルは、さらに、1ないし3個のヒドロキシ、オキソ、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{1-3}$ アルキルチオ、ハロゲン、カルバモイル等で置換されていてもよい。該置換されている $C_{1-6}$ アルキルとして、ホルミル(メチルがオキソにより置換されたもの)、カルボキシル(メチルがオキソおよびヒドロキシにより置換されたもの)、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(メチルがオキソおよびアルコキシにより置換されたもの)(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル)、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル(例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシプロピル等)、 $C_{1-3}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル(例、メトキシメチル、エトキシメチル、エトキシブチル、プロポキシメチル、プロポキシヘキシル等)などが挙げられる。前記における置換基の数は1ないし6個であるが、1ないし5個が好ましく、とりわけ1ないし3個が好ましく、1ないし2個が最も好ましい。置換基がさらに有していてもよい置換基の数としては、1ないし4個が好ましく、とりわけ1ないし3個が好ましく、1ないし2

個が最も好ましい。

【0048】炭素原子を介して結合する基、 $R^{21}$ および $R^{22}$ の一例として例示した前記の置換基を有していてもよいアシル基におけるアシル基としては、 $C_{1-20}$ アシル基が挙げられ、例えば、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル(例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、tert-ブチルカルボニル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$ アリアル-カルボニル(例、ベンゾイル、ナフトイル等)、 $C_{6-14}$ アリアルオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-15}$ アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル等の $C_{6-14}$ アリアル- $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)、 $C_{7-19}$ アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル等の $C_{6-14}$ アリアル- $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル)、 $C_{2-4}$ アルケニル-カルボニル(例、2-プロペニルカルボニル等)、 $C_{3-6}$ シクロアルキル-カルボニル(例、シクロプロピルカルボニル等)、三環性 $C_{9-10}$ 架橋環状炭化水素-カルボニル(例、アダマンチルカルボニル等)などが挙げられる。該置換基を有していてもよいアシル基における置換基としては、前記の置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0049】式中、複素環基または置換基を有していてもよい複素環基における複素環基としては、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基、それらの複素環基同志が同一または異なって2個または3個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基、およびその複素環基とベンゼン環が1個または2個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基等が挙げられる。該複素環基の具体例としては、例えば、(1)チエニル、フリル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、トリアジニル、トリアゾリジニル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；(2)ピリジル、ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の炭素原子以外に酸素

原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基などが挙げられる。(3) 2環性または3環性縮合複素環基としては、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、インドリル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基等が挙げられる。

【0050】該複素環基に置換していてもよい置換基の例としては、例えば(1)  $C_1-6$  アルキル、(2)  $C_2-6$  アルケニル、(3)  $C_2-6$  アルキニル、(4)  $C_3-6$  シクロアルキル、(5)  $C_5-7$  シクロアルケニル、(6)  $C_7-11$  アラルキル (ベンジル、フェネチルなどの  $C_6-10$  アリール- $C_1-5$  アルキル、好ましくは、ベンジル)、(7)  $C_6-14$  アリール (フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチル、アントラセニル等、好ましくは、フェニル)、(8)  $C_1-6$  アルコキシ、(9)  $C_6-14$  アリールオキシ (例、フェノキシ等)、(10)  $C_1-6$  アルカノイル (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、*n*-ブチリル、*iso*-ブチリル等)、(11)  $C_6-14$  アリール-カルボニル (例、ベンゾイル等)、(12)  $C_1-6$  アルカノイルオキシ (例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、*n*-ブチリルオキシ、*iso*-ブチリルオキシ等)、(13)  $C_6-14$  アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ等)、(14) カルボキシル、(15)  $C_1-6$  アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*iso*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等)、(16) カルバモイル、(17) *N*-モノ- $C_1-4$  アルキルカルバモイル (例、*N*-メチルカルバモイル、*N*-エチルカルバモイル、*N*-プロピルカルバモイル、*N*-イソプロピルカルバモイル、*N*-ブチルカルバモイル等)、(18) *N,N*-ジ- $C_1-4$  アルキルカルバモイル (例、*N,N*-ジメチルカルバモイル、*N,N*-ジエチルカルバモイル、*N,N*-ジプロピルカルバモイル、*N,N*-ジブチルカルバモイル等)、(19) 3ないし6員環状アミノカルボニル (例、1-アジリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、*N*-メチルピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル等)、(20) ハロゲン、(21) モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲン- $C_1-4$  アルキル (例、クロロメチル、ジクロロメチル、

トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等)、(22) オキソ、(23) アミジノ、(24) イミノ、(25) アミノ、(26) モノ-またはジ- $C_1-4$  アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等)、(27) 炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基 (例、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ヒラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ジヒドロピリジニル、*N*-メチルピペラジニル、*N*-エチルピペラジニル等)、(28)  $C_1-6$  アルカノイルアミノ (例、ホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリルアミド等)、(29) ベンズアミド、(30) カルバモイルアミノ、(31) *N*- $C_1-4$  アルキルカルバモイルアミノ (例、*N*-メチルカルバモイルアミノ、*N*-エチルカルバモイルアミノ、*N*-プロピルカルバモイルアミノ、*N*-イソプロピルカルバモイルアミノ、*N*-ブチルカルバモイルアミノ等)、(32) *N,N*-ジ- $C_1-4$  アルキルカルバモイルアミノ (例、*N,N*-ジメチルカルバモイルアミノ、*N,N*-ジエチルカルバモイルアミノ、*N,N*-ジプロピルカルバモイルアミノ、*N,N*-ジブチルカルバモイルアミノ等)、(33)  $C_1-3$  アルケレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(34)  $-B(OH)_2$ 、(35) ヒドロキシ、(36) エポキシ ( $-O-$ )、(37) ニトロ、(38) シアノ、(39) メルカプト、(40) スルホ、(41) スルフィノ、(42) ホスホノ、(43) スルファモイル、(44)  $C_1-6$  アルキルスルファモイル (例、*N*-メチルスルファモイル、*N*-エチルスルファモイル、*N*-プロピルスルファモイル、*N*-イソプロピルスルファモイル、*N*-ブチルスルファモイル等)、(45) ジ- $C_1-6$  アルキルスルファモイル (例、*N,N*-ジメチルスルファモイル、*N,N*-ジエチルスルファモイル、*N,N*-ジプロピルスルファモイル、*N,N*-ジブチルスルファモイル等)、(46)  $C_1-6$  アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、*tert*-ブチルチオ等)、(47) フェニルチオ、(48)  $C_1-6$  アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル等)、(49) フェニルスルフィニル、(50)  $C_1-6$  アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等) および(51) フェニルスルホニルなどが挙げられる。該複素環基に置換していてもよい置換基の数は1ないし6個、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個である。

【0051】該置換基を有していてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基における複素環基としては、炭素

原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基、それらの複素環基同志が同一または異なって2個または3個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基、およびその複素環基とベンゼン環が1個または2個縮合して形成される2環性もしくは3環性縮合複素環基等であって、該複素環を構成する炭素原子に結合手を有する複素環基が挙げられる。該炭素原子に結合手を有する複素環基の具体例としては、例えば、(1)チエニル(例、2-または3-チエニル)、フリル(例、2-または3-フリル)、ピロリル(例、2-または3-ピロリル)、オキサゾリル(例、2-, 4-または5-オキサゾリル)、チアゾリル(例、2-, 4-または5-チアゾリル)、ピラゾリル(例、3-, 4-または5-ピラゾリル)、ピロリジニル(例、2-または3-ピロリジニル)、イミダゾリル(例、2-, 4-または5-イミダゾリル)、イミダゾリニル(例、2-イミダゾリニル、2-イミダゾリジニル)、イソオキサゾリル(例、3-, 4-または5-イソオキサゾリル)、イソチアゾリル(例、3-, 4-または5-イソチアゾリル)、オキサジアゾリル〔例、3-または5-(1, 2, 4-オキサジアゾリル)、2-, 5-または6-(1, 3, 4-オキサジアゾリル)〕、チアジアゾリル〔例、3-または5-(1, 2, 4-チアジアゾリル)、2-または5-(1, 3, 4-チアジアゾリル)、4-または5-(1, 2, 3-チアジアゾリル)、3-または4-(1, 2, 5-チアジアゾリル)〕、トリアゾリル〔例、2-または5-(1, 2, 3-トリアゾリル)、3-または5-(1, 2, 4-トリアゾリル)〕、テトラゾリル〔例、5-(1H-または2H-テトラゾリル)〕等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；(2)ピリジル(例、2-, 3-または4-ピリジル)、ピリミジニル(例、2-, 4-または5-ピリミジニル)、チオモルホリニル(例、2-または3-チオモルホリニル)、モルホリニル(例、2-または3-モルホリニル)、トリアジニル(例、3-または6-トリアジニル)、ピペリジニル(例、2-, 3-または4-ピペリジニル)、ピラニル(例、2-または3-ピラニル)、チオピラニル(例、2-または3-チオピラニル)、オキサジニル〔例、2-または3-(1, 4-オキサジニル)〕、チアジニル〔例、2-または3-(1, 4-チアジニル)、1-または4-(1, 3-チアジニル)〕、ピペラジニル(例、2-または3-ピペラジニル)、トリアジニル(例、3-または6-トリアジニル)、ピリダジニル(例、3-または4-ピリダジニル)、ピラジニル(例、2-または3-ピラジニル)、ピリダジニル(例、3-または4-ピリダジニル)等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基；(3)ベンゾフリル、ベンゾチアゾ

リル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1, 5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、インドリル、キノリジニル、1, 8-ナフチリジニル、アリニル、アテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基の炭素原子に結合手を有する基等が挙げられる。炭素原子に結合手を有する複素環基に置換していてもよい基としては、前記の置換基を有していてもよい複素環基において例示した置換基と同様のものが挙げられる。

【0052】環状アミノ基および置換基を有していてもよい環状アミノ基における環状アミノ基としては、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれた原子をさらに1個有していてもよい5ないし7員の含窒素環状基が挙げられる。その例としては、例えば、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 3, 4-テトラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼビニル、ヘキサメチレンイミノ、オキサゾリジノ、モルホリノ、チアゾリジノまたはチオモルホリノが挙げられる。なかでも、5ないし6員のものが好ましく、例えば、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノが好ましい。該環状アミノ基は、置換可能な任意の位置に1ないし3個の置換基を有していてもよく、該置換基としては、例えば、(1)C<sub>1-6</sub>アルキル、(2)C<sub>6-14</sub>アリール、(3)C<sub>7-10</sub>アラールキル(フェニルC<sub>1-4</sub>アルキル)、(4)ベンツヒドリル、(5)C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル、(6)C<sub>6-14</sub>アリール-カルボニル、および(7)C<sub>1-6</sub>アルコキシ-カルボニルなどが挙げられる。好ましい置換基としては、C<sub>1-6</sub>アルキルが挙げられ、なかでもC<sub>1-3</sub>アルキルがさらに好ましい。

【0053】置換基を有していてもよい同素環基における同素環基としては、例えばC<sub>6-10</sub>アリール基(例、フェニル、ナフチルなど)、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等)、C<sub>3-7</sub>シクロアルケニル(例、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等)等の縮合していてもよい3ないし7員炭素環状基等が用いられる。該同素環基は、置換可能

な任意の位置に1ないし6個、好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば(1)1ないし3個、好ましくは1ないし2個のハロゲンで置換されていてもよい $C_1-15$ アルキル(好ましくは、ハロゲンで置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル)、(2) $C_3-10$ シクロアルキル、(3) $C_2-10$ アルケニル、(4) $C_2-10$ アルキニル、(5) $C_3-10$ シクロアルケニル、(6) $C_6-10$ アリール、(7) $C_7-20$ アラルキル、(8)ニトロ、(9)ヒドロキシ、(10)メルカプト、(11)オキソ、(12)チオキソ、(13)シアノ、(14)カルバモイル、(15)カルボキシル、(16) $C_1-6$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、(17)スルホ、(18)ハロゲン、(19) $C_1-6$ アルコキシ、(20) $C_6-10$ アリールオキシ(例、フェノキシ等)、(21) $C_1-6$ アシルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等の $C_1-6$ アルカノイルオキシ)、(22) $C_1-6$ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、*t*-ブチルチオ等)、(23) $C_6-10$ アリールチオ(例、フェニルチオ等)、(24) $C_1-6$ アルキルスルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、(25) $C_6-10$ アリールスルフィニル(例、フェニルスルフィニル等)、(26) $C_1-6$ アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(27) $C_6-10$ アリールスルホニル(例、フェニルスルホニル等)、(28)アミノ、(29) $C_1-6$ アシルアミノ(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等の $C_1-6$ アルカノイルアミノ等)、(30)モノ-またはジ- $C_1-4$ アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(31) $C_3-8$ シクロアルキルアミノ(例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等)、(32) $C_6-10$ アリールアミノ(例、アニリン等)、(33) $C_1-6$ アルカノイル(例、ホルミル、アセチル、ヘキサノイル等)、(34) $C_6-10$ アリール-カルボニル(例、ベンゾイル等)、および(35)炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし6員複素環基〔例、チエニル(例、2-または3-チエニル)、フリル(例、2-または3-フリル)、ピラゾリル(例、3-, 4-または5-ピラゾリル)、チアゾリル(例、2-, 4-または5-チアゾリル)、イソチアゾリル(例、3-, 4-または5-イソチアゾリル)、オキサゾリル(例、2-, 4-または5-オキサゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-, 4-または5-イソオキサゾリル)、イミダゾリル(例、2-, 4-または5-イミダゾリル)、トリアゾリル(例、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル)、テ

トラゾリル(例、1Hまたは2H-テトラゾリル)、ビリジル(例、2-, 3-または4-ビリジル)、ピリミジニル(例、2-, 4-または5-ピリミジニル)、ピリダジニル(例、3-または4-ピリダジニル)、キノリル、イソキノリル、インドリル等〕などが挙げられる。 $R^{21}$ または $R^{23}$ で示される置換基を有していてもよいヒドロキシ基としては、前記の式 $-OR^{26}$ 〔式中、 $R^{26}$ は前記と同意義を示す〕で表される基が挙げられる。

【0054】式中、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ としては、それぞれ同一または異なって(i)水素または(i)前記の炭素原子、窒素原子または酸素原子を介して結合する基が好ましい。なかでも好ましくは、 $R^{14}$ が、それぞれ置換基を有していてもよい $C_1-15$ アルキル基、 $C_3-10$ シクロアルキル基、 $C_2-10$ アルケニル基、 $C_2-10$ アルキニル基、 $C_3-10$ シクロアルケニル基、 $C_6-14$ アリール基、 $C_7-20$ アラルキル基もしくは $C_1-20$ アシル基、ニトロ基、式 $-NR^{23}R^{24}$ (式中、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は前記と同意義)で表される基、または式 $-O-R^{26}$ 〔式中、 $R^{26}$ は水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい $C_1-10$ 炭化水素基、 $C_1-20$ アシル基、 $C_1-20$ アルキルスルホニル基、 $C_6-14$ アリールスルホニル基もしくは5ないし8員複素環基(前記の「炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし8員複素環基」と同様のもの)を示す〕で表される基であり、 $R^{15}$ または $R^{16}$ の少なくとも一方が水素で他方は前記の炭素原子、窒素原子または酸素原子を介して結合する基(好ましくは $R^{15}$ および $R^{16}$ が共に水素)である。 $R^{14}$ として好ましくは、1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_1-10$ アルキル基(好ましくは、 $C_1-6$ アルキル基)、ニトロ基、アミノ基、式 $-NR^{23}R^{24}$ (ただし、 $R^{23}$ は水素、 $R^{24}$ は1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニル、 $C_1-6$ アルキルアミノ-カルボニル、 $C_6-14$ アリールアミノ-カルボニルを示す)、または式 $-O-R^{26}$ (ただし、 $R^{26}$ は水素、1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_1-10$ アルキル、 $C_3-10$ シクロアルキルもしくは1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル-カルボニル、 $C_1-6$ アルキルスルホニル基、 $C_6-10$ アリールスルホニル基)である。

【0055】式中、 $R^{17}$ としては、(1)置換基を有していてもよい $C_1-20$ 炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい $C_1-20$ アシル基、(3)置換基を有していてもよい炭素原子に結合手を有する複素環基、(4)エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ

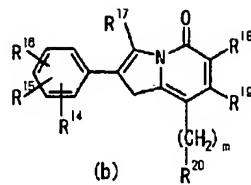
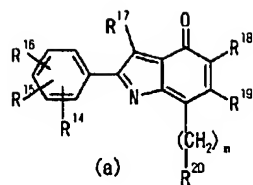
ル基、または(5)シアノ基が好ましい。中でも好ましくは、 $R^{17}$ は、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-15}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基または $C_{7-20}$ アラルキル基である。さらに好ましくは置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、置換基を有していてもよいアミノアルキル基など)である。 $R^{17}$ として好ましい例としては、式 $-(CH_2)_r-NR^{23}R^{24}$ 〔式中、 $r$ は1ないし3の整数を、 $R^{23}$ は水素、置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ 炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{1-20}$ アシル基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基(前記の式 $-O-R^{26}$ で表される基)、置換基を有していてもよい複素環基または式 $-S(O)_t-R^{25}$ (式中、 $t$ は0ないし2の整数を、 $R^{25}$ は水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-10}$ 炭化水素基を示す)で表される基を、 $R^{24}$ は水素または $C_{1-10}$ 炭化水素基を示すか、 $R^{23}$ と $R^{24}$ とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい環状アミノ基を形成していてもよい〕が挙げられる。 $R^{17}$ は、より好ましくは、ハロゲン原子、 $C_{1-20}$ アシル基で置換されていてもよいヒドロキシ基、または $C_{1-10}$ アルキルおよび/または $C_{6-14}$ アリール- $C_{1-10}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ基で置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキル基である。特に好ましくは、 $N-C_{1-6}$ アルキル- $N$ -ベンジルアミノメチルである。

【0056】式中、 $R^{18}$ で示されるハロゲンとしては、例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。 $R^{18}$ として好ましくは、水素、置換基を有していてもよい $C_{1-15}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-10}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-10}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい $C_{7-20}$ アラルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-20}$ アシル基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、または式 $-O-R^{26}$ (式中、 $R^{26}$ は水素原子または、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-15}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基、 $C_{7-20}$ アラルキル基、 $C_{1-20}$ アシル基、 $C_{1-20}$ アルキルスルホニル基、 $C_{6-14}$ アリールスルホニル基もしくは複素環基

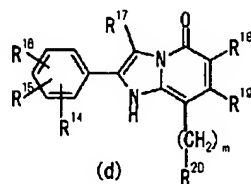
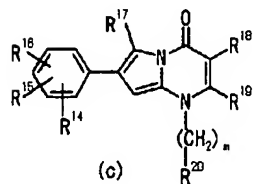
を示す)が挙げられる。中でも $R^{18}$ として好ましくは、水素、または、1ないし3個、好ましくは1個の $C_{6-14}$ アリールもしくは $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよい $C_{1-15}$ アルキル基、1ないし3個、好ましくは1個のヒドロキシ基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $t$ -ブトキシカルボニル等)、 $C_{6-14}$ アリール-カルボニル(例、ベンゾイル等)、 $C_{6-14}$ アリールオキシ-カルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、 $C_{7-15}$ アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル等)、 $C_{7-19}$ アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジロキシカルボニル等)、 $N-C_{1-10}$ アルキル- $N$ -( $C_{1-10}$ アルコキシ)アミノ-カルボニル(例、 $N$ -メチル- $N$ -メトキシアミノ-カルボニル等)、 $C_{1-15}$ アルキルオキシおよび $C_{1-20}$ アリールスルホニル基などが挙げられる。さらに好ましくは、 $R^{18}$ は、(1) $C_{1-6}$ アルコキシ-カルボニル基、(2)ハロゲンまたは $C_{1-6}$ アルコキシで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基または(3)フェニル- $C_{1-3}$ アルキル基である。式中、 $R^{19}$ としては、水素、または、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-15}$ アルキル基、 $C_{3-10}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、 $C_{3-10}$ シクロアルケニル基、 $C_{6-14}$ アリール基もしくは $C_{7-20}$ アラルキル基が好ましい。中でも $R^{19}$ として好ましくは、水素または $C_{1-10}$ アルキル基、さらに好ましくは水素または $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられる。

【0057】式中、 $R^{20}$ としては、それぞれ置換基を有していてもよい同素環基または複素環基、好ましくは置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基が挙げられる。 $R^{20}$ としてさらに好ましくは、1ないし3個、好ましくは1ないし2個のハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基が挙げられる。特に好ましくは1ないし2個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である。前記の式(XII)において、 $m$ は0ないし3、好ましくは $m$ は0ないし2、さらに好ましくは $m$ は0または1である。前記の式において、 $r$ は1ないし3の整数、好ましくは $r$ は1または2、さらに好ましくは $r$ は1である。

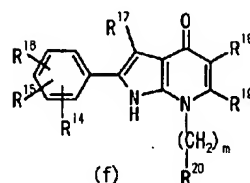
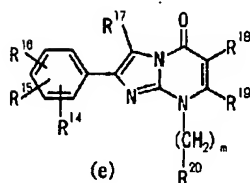
【0058】前記の式(XII)において、 $A$ または $D$ はいずれか一方が窒素原子で他方が炭素原子または両方が窒素原子を、 $B$ は窒素原子または炭素原子を示す。従って、式(XII)で表される化合物としては、例えば、式【化22】



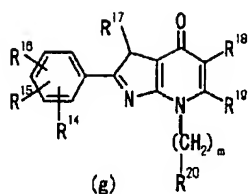
【化23】



【化24】

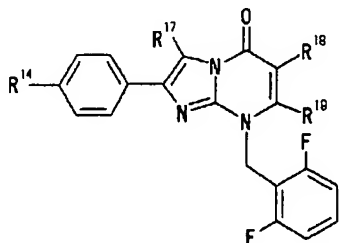


【化25】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物が挙げられる（好ましくは、式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)または(g)で表される化合物）。中でも好ましくは、式(XII)においてBが窒素原子である化合物、とりわけ式(c)または(e)で表される化合物、最も好ましくは式(e)で表される化合物が挙げられる。化合物(XI)中、一般式

【化26】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物が好ましい。中でも、R14が(1)(i) C1-6アルキルまたはC1-6アルコキシで置換されていてもよいカルバモイルまたは(ii) C1-6アルキル-カルボニルで置換されていてもよいアミノ基または(2) C3-6シクロアルキルで置換されていてもよいC1-6アルコキシ基；R17がN-C1-6アルキル-N-ベ

ンジルアミノメチル基；R18が(1) C1-6アルコキシ-カルボニル基、(2) ハロゲンまたはC1-6アルコキシで置換されていてもよいC6-14アリール基または(3) フェニル-C1-3アルキル基；およびR19が水素原子である化合物がさらに好ましい。また、R14が(1) ニトロ基、(2) (i) ヒドロキシで置換されていてもよいC1-6アルキル、(ii) ヒドロキシ、ハロゲンまたはチエニルで置換されていてもよいC1-6アルキル-カルボニル、(iii) C1-6アルキル、C1-6アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよいC6-10アリール-カルボニル、(iv) C3-6シクロアルキル-カルボニル、(v) C2-4アルケニル-カルボニル、(vi) C1-6アルコキシ-カルボニル、(vii) C1-6アルキルアミノ-カルボニル、(viii) C1-6アルコシアミノ-カルボニル、(ix) フェニルアミノカルボニル、(x) C1-6アルキル、ニトロおよびC1-6アルコキシから選ばれる置換基を1または2個それぞれ有していてもよいイソオキサゾリルカルボニル、チエニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニルまたはフリルカルボニル、(xi) ビリジルカルボニル、(xii) C1-6アルキルスルホニル、(xiii) チエニルスルホニルおよび(xiv) C1-6アルキルで置換されていてもよいフェニルスルホニルから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノ基、(3) ビロリル基、または(4) C1-6アルキル、C3-6シクロアルキル-C1-3アルキルまたはC1-6アルキル-カルボニルで置換されていてもよいヒドロキシ基；R17が、(1) ハロゲン、(2) ヒドロキシおよび(3) C1-6アルキル、フェニル-C1-3アルキルおよびジ-C1-6アルキル

アミノ-C<sub>1-3</sub> アルキルから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいアミノから選ばれる置換基を1または2個有していてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル基; R<sup>18</sup>が、(1) ハロゲン、(2) ハロゲンまたはC<sub>1-6</sub> アルキルで置換されていてもよいフェニル基、または(3) (i) C<sub>1-6</sub> アルキル、(ii) C<sub>1-6</sub> アルキルおよびC<sub>1-6</sub> アルコキシで置換されたアミノまたは(iii) C<sub>1-6</sub> アルコキシで置換されたカルボニル基; およびR<sup>19</sup> が水素原子またはC<sub>1-3</sub> アルキル基である場合も好ましい。化合物(XII)の具体例としては、8-(2,6-ジフルオロベンジル)-5,8-ジヒドロ-2-[4-(エチルアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N-メチル-N-ベンジルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル、8-(2,6-ジフルオロベンジル)-5,8-ジヒドロ-2-[4-(メトキシアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N-メチル-N-ベンジルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸イソプロピルエステル、8-(2,6-ジフルオロベンジル)-5,8-ジヒドロ-2-[4-(エチルアミノカルボニルアミノ)フェニル]-3-(N-メチル-N-ベンジルアミノメチル)-5-オキソイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸イソプロピルエステルまたはこれらの塩などが挙げられる。

【0059】化合物(XII)またはその塩は、公知の方法、例えば特開平11-315079号公報に記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

【0060】さらに、前記[I]ないし[IV]に示した化合物はそのプロドラッグであっても本発明の組成物に好ましく使用される。

【0061】本発明に用いられる有機酸としては、L-アスコルビン酸、酢酸、コハク酸、安息香酸、アスパラギン酸、クエン酸、グルタミン酸、シュウ酸、トリクロロ酢酸、乳酸、ジクロロ酢酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、ベンゼンスルホン酸、イソプロピルアシッドホスフェート、サリチル酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、バモ酸等が挙げられる。中でも常温固体の有機酸またはその塩が好ましい。ここで常温とは日本薬局方第14改正で定めるところの約15℃ないし25℃を意味する。有機酸またはその塩としては前記したなかでもサリチル酸、ヒドロキシナフトエ酸(例、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸)およびバモ酸などの芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩が好ましい。特に、サリチル酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、バモ酸が好ましい。

【0062】前記芳香族ヒドロキシカルボン酸は、例え

ばベンゼン、ナフタレン、アントラセンなどの環構成炭素の異なる炭素に1つのヒドロキシ基と1つのカルボキシル基が結合したものである。従って、例えばナフタレンの場合は、カルボキシル基の置換位置がナフタレン環の1位と2位であるそれぞれに対してヒドロキシ基の置換位置が異なる合計14種の異性体が存在する。そしてこの中の任意の異性体を用いてよく、またこれら異性体の任意の割合の混合物を用いてもよい。後述するが、酸解離定数の大きなものが好ましく、あるいはpKa(pKa=-log<sub>10</sub> Ka、Kaは酸解離定数を表す)の小さいものが好ましい。前記のヒドロキシナフトエ酸異性体のpKaとしては、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の値(pKa=2.708、化学便覧 基礎編II、日本化学会、昭和44年9月25日発行)のみが知られているが、ヒドロキシ安息香酸の3種の異性体のpKaを比較することによって有用な知見が得られる。すなわちm-ヒドロキシ安息香酸とp-ヒドロキシ安息香酸のpKaが4以上であるのに対してo-ヒドロキシ安息香酸(サリチル酸)のpKa(=2.754)は極端に小さい。従って、前記14種の異性体のなかでも、例えばナフタレン環の隣接する炭素原子にカルボキシル基とヒドロキシ基が結合した、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸および2-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸などが好ましい。さらには、ナフタレンの3位の炭素にヒドロキシ基が、2位の炭素にカルボキシル基が結合した3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸が好適である。有機酸は塩であってもよい。かかる塩としては、例えば、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など)や有機塩基(例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等)などとの塩、または遷移金属(例、亜鉛、鉄、銅など)との塩および錯塩などが挙げられる。

【0063】「有機酸またはその塩」は、公知の方法またはこれに準ずる方法により製造される。

【0064】本発明に用いられる生体内分解性ポリマーとしては、例えば、α-ヒドロキシモノカルボン酸類(例、グリコール酸、乳酸等)、α-ヒドロキシジカルボン酸類(例、リンゴ酸)、α-ヒドロキシトリカルボン酸(例、クエン酸)等のα-ヒドロキシカルボン酸類の1種以上から合成され、遊離のカルボキシル基を有する重合体、共重合体、またはこれらの混合物; ポリ(α-シアノアクリル酸エステル); ポリアミノ酸(例、ポリ(γ-ベンジル-L-グルタミン酸)等); 無水マレイン酸系共重合体(例、スチレン-マレイン酸共重合体等)などが用いられる。

【0065】モノマーの結合様式としては、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、前記α-ヒドロキシモノカルボン酸類、α-ヒドロキシジカルボン酸類、α-ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光



学活性中心を有する場合、D-、L-、DL-体のいずれを用いてもよい。これらの中でも、乳酸-グリコール酸重合体（以下、ポリ（ラクチド- $\alpha$ -グリコリド）、ポリ（乳酸- $\alpha$ -グリコール酸）あるいは乳酸-グリコール酸共重合体と称することもあり、特に明示しない限り、乳酸、グリコール酸のホモポリマー（重合体）及びコポリマー（共重合体）を総称する。また乳酸ホモポリマーは乳酸重合体、ポリ乳酸、ポリラクチドなどと、またグリコール酸ホモポリマーはグリコール酸重合体、ポリグリコール酸、ポリグリコリドなどと称される場合がある）、ポリ（ $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル）などが好ましい。さらに好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体であり、より好ましくは、末端に遊離のカルボキシル基を有する乳酸-グリコール酸重合体である。生体内分解性ポリマーは塩であってもよい。塩としては、例えば、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）などとの塩、または遷移金属（例、亜鉛、鉄、銅など）との塩および錯塩などが挙げられる。生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組成比（モル比）は約100/0ないし約40/60が好ましく、約100/0ないし約50/50がより好ましい。また、乳酸ホモポリマーも好ましく用いられる。

【0066】該「乳酸-グリコール酸重合体」の最小繰返し単位の一つである乳酸の光学異性体比は、D-体/L-体（モル/モル%）が約75/25ないし約25/75の範囲のものが好ましい。このD-体/L-体（モル/モル%）は、特に約60/40ないし約30/70の範囲のものが汎用される。該「乳酸-グリコール酸重合体」などの $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸重合体の重量平均分子量は、通常、約3,000ないし約100,000、好ましくは約3,000ないし約60,000、さらに好ましくは約3,000ないし約50,000、特に好ましくは約3,000ないし約40,000のものが用いられる。また、分散度（重量平均分子量/数平均分子量）は、通常約1.2ないし約4.0が好ましく、さらには約1.5ないし3.5が特に好ましい。本明細書における重量平均分子量、数平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が1,110,000、707,000、354,000、189,000、98,900、37,200、17,100、9,830、5,870、2,500、1,050、659、540、422、303の15種類の単分散ポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定は、高速GPC装置（東ソー製、HLC-8120GPC、検出方式は示差

屈折率による）、GPCカラムKF804L $\times$ 2（昭和電工製）を使用し、移動相としてクロロホルムを用いる。流速は1ml/minでおこなう。

【0067】「生体内分解性ポリマーまたはその塩」は、公知の方法またはこれに準ずる方法により製造される。例えば、生体内分解性ポリマーは重縮合法、開環重合法、アニオン重合法、ラジカル重合法などにより製造される。一方、生体内分解性ポリマーの塩は、例えばイオン交換法などにより製造される。

【0068】本発明の組成物中の「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」の含有量は、例えば約0.1ないし約90%（w/w）、好ましくは約0.5ないし約85%（w/w）、より好ましくは約10ないし約80%（w/w）であるが、本発明の優れた特徴としては本発明の組成物を下記するマイクロスフェア（例、徐放性マイクロスフェア）などに製剤化する場合、該組成物中に非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストを例えば組成物全量に対して15%以上（例えば15%以上80%以下、好ましくは15%以上70%以下、より好ましくは20%以上60%以下）の高含量で配合させ製剤化することを可能ならしめるものである。非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストと生体内分解性ポリマーの酸塩基当量比は1/1以上であってもよい。例えば、数平均分子量が約3500であり末端に遊離のカルボキシル基を1つ有するポリ乳酸を組成物中に配合する場合は、分子量が約700であり例えばアミノ基等のカチオン部位を1つ有する「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」を組成物中（有機酸またはその塩を除く）に16.7%以上含有することが可能である。つまり、配合する生体内分解性ポリマー1モル中の酸当量と配合する「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト」1モル中の塩基当量によって計算される。

【0069】非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストと有機酸またはその塩との量比は、例えば非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト1モルに対して、有機酸またはその塩が約1/20ないし約20モル、好ましくは約1/10ないし約15モル、より好ましくは約1/5ないし約10モルである。

【0070】本発明の組成物がマイクロスフェア（例、徐放性マイクロスフェア）である場合、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストと生体内分解性ポリマーの酸塩基当量比は好ましくは1/10以上100/1以下、より好ましくは1/1以上50/1以下、さらに好ましくは1/1以上30/1以下である。すなわち、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの塩基当量は、生体内分解性ポリマーの酸当量より多くなるように配合されてもよい。なお、本発明においてマイクロスフェアとは、薬物が直径約300 $\mu$ m以下の球状、好ましくは真球状の微粒子であるものをい



う。

【0071】「有機酸またはその塩」は前記した種々の有機酸またはその塩は1種または2種以上（好ましくは2種以上5種以下、より好ましくは2種以上3種以下）用いることができる。例えば有機酸またはその塩として「芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩」を用いる場合は、単独で用いてもよいが、複数種の芳香族ヒドロキシカルボン酸またはその塩を2種以上混合して用いることができる。例えば、サリチル酸と3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、サリチル酸とパモ酸、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸、2-ヒドロキシ-1-ナフトエ酸とパモ酸、またはサリチル酸と3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸とパモ酸等の組合せが好ましい。配合する非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストによって好ましい組合せが選択される。本発明の組成物において、有機酸（例、芳香族ヒドロキシカルボン酸）またはその塩は非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストのマイクロスフェア製剤における高含量化の達成への寄与のみならず、従来のマイクロスフェア製剤の製造時に比べ有機溶媒の使用量を著しく低減できるという観点から工業的に実施する上でも好ましい。

【0072】本発明の組成物は徐放性であるのが好ましい。本発明の組成物は非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を有機溶媒に溶解または分散し、該有機溶媒を除去することにより製造できる。例えば、本発明の組成物は、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液を(I)水中乾燥法、(II)相分離法、(III)噴霧乾燥法またはこれらに準ずる方法などを用いることで有機溶媒を除去することにより製造できる。以下に、本発明の組成物がマイクロスフェアである場合の具体的な製造法について記述する。

【0073】まず、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調製法について示す。

【0074】①非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-1

非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を有機溶媒に添加する。あるいは、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩をそれぞれ別々に有機溶媒に添加し、溶解または分散後に混合してもよい。また3者の内いずれか2者と残りの

1者を別々に有機溶媒に添加し、溶解または分散後に混合してもよい。該有機溶媒としては、沸点が約120℃以下であるものが好ましく、例えば、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素等）、エーテル類（例、エチルエーテル、イソプロピルエーテル等）、脂肪酸エステル類（例、酢酸エチル、酢酸ブチル等）、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン等）、アルコール類（例えば、エタノール、メタノール等）、アセトニトリル、またはこれらの混合物などが用いられる。なかでもハロゲン化炭化水素類が好ましく、ジクロロメタンがさらに好ましい。該混合物としては、ハロゲン化炭化水素とアルコール類との混液が好ましく、ジクロロメタンとメタノールあるいはエタノールとの混液が好適である。該「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する有機溶媒溶液あるいは分散液」中の、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの濃度は、かかる非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、約0.001ないし約90重量%、好ましくは約0.01ないし約80重量%、さらに好ましくは約0.1ないし約70重量%である。該「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する有機溶媒溶液あるいは分散液」中の、有機酸の濃度は、かかる有機酸の分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、約0.001ないし約80重量%、好ましくは約0.005ないし約50重量%、さらに好ましくは約0.01ないし約30重量%である。該「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する有機溶媒溶液あるいは分散液」中の、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、例えば、ジクロロメタンを有機溶媒として用いた場合、一般的には約0.5ないし約70重量%、より好ましくは約1ないし約60重量%、特に好ましくは約2ないし約50重量%から選ばれる。有機溶媒を攪拌、振とうあるいは超音波処理し、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を溶解または分散させる。

【0075】また、有機酸またはその塩が該有機溶媒に分散しにくい場合には下記する「②非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-

2」によって製造してもよい。また、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストが該有機溶媒に分散しにくい場合は、下記する「㊟非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-3」によって製造してもよい。さらには非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩の3者のうち1つ以上が該有機溶媒中で酸塩基の解離が不十分である場合には「㊠非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-2」または「㊡非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-3」によって製造してもよい。

【0076】㊟非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-2

非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストおよび生体内分解性ポリマーまたはその塩を有機溶媒溶液に添加し溶解または分散させる。該有機溶媒および該「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストおよび生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する有機溶媒溶液あるいは分散液」中の、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストおよび生体内分解性ポリマーの濃度は、「㊠非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-1」に記載の通りである。これを油相とする。一方、有機酸またはその塩を含水溶液に添加し溶解または分散させる。該含水溶液としては、水、水とアルコール類（例、メタノール、エタノール等）などとの混液である。これを内水相とする。該「有機酸またはその塩を含有する含水溶液あるいは分散液」中の、有機酸の濃度は、「㊠非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-1」に記載の通りである。このようにして得られた内水相と油相とをホモジナイザーまたは超音波等の公知の方法で乳化し、W/Oエマルジョンを形成させる。混合する油相の体積は内水相の体積に対し、約1ないし約1000倍、好ましくは約2ないし100倍、より好ましくは約3ないし10倍である。

【0077】㊡非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解

性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-3

有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を有機溶媒溶液に添加し溶解または分散させる。該有機溶媒および該「有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する有機溶媒溶液あるいは分散液」中の、有機酸および生体内分解性ポリマーの濃度は、「㊠非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-1」に記載の通りである。これを油相とする。一方、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストを含水溶液に添加し溶解または分散させる。該含水溶液としては、水、水とアルコール類（例、メタノール、エタノール等）などとの混液である。これを内水相とする。該「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストを含有する含水溶液あるいは分散液」中の、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの濃度は、「㊠非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-1」に記載の通りである。このようにして得られた内水相と油相とをホモジナイザーまたは超音波等の公知の方法で乳化し、W/Oエマルジョンを形成させる。混合する油相の体積は内水相の体積に対し、約1ないし約1000倍、好ましくは約2ないし100倍、より好ましくは約3ないし10倍である。

【0078】前記の「㊠非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-1」ないし

「㊡非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-3」で得られた「非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液」を用いて、(I)水中乾燥法、(II)相分離法、(III)噴霧乾燥法またはこれらに準ずる方法などに従い、本発明の組成物を製造することができる。

【0079】(I)水中乾燥法

非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液を水相中に加え、O（油相）/W（水相）エマルジョンを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロスフェアを調製する。この際の水相体積は、一般的には油相体積の約1倍ないし約10,000倍、好ま

しくは約3倍ないし約5,000倍、さらに好ましくは約6倍ないし約2,000倍である。前記の外水相中には乳化剤を加えてもよい。該「乳化剤」は、一般に安定なO/Wエマルジョンを形成できるものであればいずれでもよい。具体例として、アニオン性界面活性剤(例、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど)、非イオン性界面活性剤(例、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween)80、ツイーン(Tween)60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカルズ〕など)、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが挙げられる。これら乳化剤は単独でまたは二種以上を混合して使用してもよい。該「乳化剤」の外水相中の濃度は、例えば約0.005ないし10重量%、好ましくは約0.05ないし約5重量%である。

【0080】前記の外水相中には、浸透圧調節剤を加えてもよい。該「浸透圧調節剤」としては、水溶液とした場合に浸透圧を示すものであればよく、例えば、多価アルコール類、一価アルコール類、単糖類、二糖類、オリゴ糖およびアミノ酸類またはそれらの誘導体などが挙げられる。該「多価アルコール類」としては、例えば、グリセリン等の三価アルコール類、アラビトール、キシリトール、アドニトール等の五価アルコール類、マンニトール、ソルビトール、ズルシトール等の六価アルコール類などが挙げられる。なかでも、六価アルコール類が好ましく、マンニトールがさらに好ましい。該「一価アルコール類」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどが挙げられ、このうちエタノールが好ましい。該「単糖類」としては、例えば、アラビノース、キシロース、リボース、2-デオキシリボース等の五炭糖類、ブドウ糖、果糖、ガラクトース、マンノース、ソルボース、ラムノース、フコース等の六炭糖類が挙げられ、このうち六炭糖類が好ましい。該「オリゴ糖」としては、例えば、マルトトリオース、ラフィノース糖等の三糖類、スタキオース等の四糖類などが挙げられ、このうち三糖類が好ましい。該単糖類、二糖類およびオリゴ糖の「誘導体」としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトツロン酸などが用いられる。該「アミノ酸類」としては、L-体のものであればいずれも用いることができ、例えば、グリシン、ロイシン、アルギニンなどが挙げられる。このうちL-アルギニンが好ましい。これらの浸透圧調節剤は単独でまたは二種以上を混合して使用してもよい。該「浸透圧調節剤」は、外水相の浸透圧が、生理食塩水の浸透圧の約1/50ないし約5倍、好ましくは約1/25ないし約3倍となる濃度で用いられる。

【0081】有機溶媒を除去する方法としては、公知の

方法またはそれに準じる方法が用いられる。例えば、プロペラ型攪拌機またはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして有機溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。かくして得られたマイクロスフェアは、遠心分離または逕過して分取した後、マイクロスフェアの表面に付着している遊離の非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。

【0082】前記製造工程中、粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該「凝集防止剤」としては、例えば、マンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類(例、コーンスターチ等)などの水溶性多糖、グリシンなどのアミノ酸、フィブリン、コラーゲンなどのタンパク質などが用いられる。なかでも、マンニトールが好ましい。凍結乾燥後、必要に応じ、減圧下、マイクロスフェア同士が融着しない条件内で加温し、マイクロスフェア中の水分および有機溶媒の除去を行ってもよい。好ましくは、毎分10ないし20℃の昇温速度の条件下加温する。加温時間はマイクロスフェアの量などにより異なるものの、一般的にはマイクロスフェア自体が所定の温度に達した後、約12時間ないし約168時間、好ましくは約24時間ないし約120時間、特に好ましくは約48時間ないし約96時間である。加温方法は、マイクロスフェアの集合が均一に加温できる方法であれば特に限定されず、例えば、恒温槽、流動槽、移動槽またはキルン中で加温乾燥する方法、マイクロ波で加温乾燥する方法などが用いられる。このなかで恒温槽中で加温乾燥する方法が好ましい。

#### 【0083】(II) 相分離法

非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液に、コアセルベーション剤を、攪拌下、徐々に加えてマイクロスフェアを析出、固化させる。該「コアセルベーション剤」としては、有機溶媒と混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物等で生体内分解性ポリマーを溶解しないものであれば特に限定はされない。具体例としては、シリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナッツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが挙げられる。これらのコアセルベーション剤の一種または二種以上の混合物が用いられる。該「コアセルベーション剤」の使用量は、油相体積の約0.01ないし1,000倍、好ましくは約0.05ないし500倍、特に好ましくは約0.1ないし200倍である。かくして得られたマイクロスフェアを分取した後、(i)ヘプタン等で繰り返し洗浄し、非ペプチド性GnRHアゴニストまたはアンタゴニスト、

有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物以外の成分（コアセルベーション剤等）を除去し、減圧乾燥するか、または、(ii) 蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥、さらには加温乾燥する。

#### 【0084】(III) 噴霧乾燥法

非ペプチド性 GnRH アゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液または分散液を、ノズルを用いてスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、マイクロスフェアを調製する。該ノズルとしては、例えば、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等がある。この後、必要であれば、前記（I）の水中乾燥法で記載と同様の方法で洗浄を行った後に凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。

【0085】また、本発明の組成物の製造法は一般に非ペプチド性生理活性物質にも応用可能である。

【0086】本発明の組成物が、例えば微粒子（マイクロパーティクル）である場合の製造法の例示を以下に記述する。前記の「①非ペプチド性 GnRH アゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-1」ないし「②非ペプチド性 GnRH アゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液あるいは分散液の調整法-3」で得られた非ペプチド性 GnRH アゴニストまたはアンタゴニスト、有機酸またはその塩および生体内分解性ポリマーまたはその塩を含有する組成物を含む有機溶媒溶液または分散液を、例えば、ロータリーエヴァポレーターなどを用いて真空度を調節しながら有機溶媒および水を蒸発させて乾固した後、ジェットミルなどで粉砕して微粒子（マイクロパーティクル）を得る。さらには、粉砕した微粒子を、遠心分離または濾過して分取した後、微粒子の表面に付着している遊離の GnRH アゴニストまたはアンタゴニスト、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、凍結乾燥、さらには加温乾燥してもよい。また、本発明の組成物はマイクロカプセルであってもよい。

【0087】本発明の徐放性組成物の粒子径は、例えば懸濁注射剤として使用する場合、その分散度および通針性を満足する範囲であればよく、例えば、平均粒子径として、約 0.1 ないし 300  $\mu\text{m}$ 、好ましくは約 0.5 ないし 150  $\mu\text{m}$ 、さらに好ましくは約 1 ないし 100  $\mu\text{m}$  である。該平均粒子径は、例えばレーザー解析式粒度分布測定装置（SALD2000A：島津）などを用いて、公知の方法により測定することが可能である。本発明の組成物は、そのまま、あるいは原料物質として種

々の剤形に製剤化し、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜吸収剤、経口剤〔例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等〕などとする。このうち好ましくは注射剤である。例えば、本発明の（徐放性）組成物が注射剤（注射用）である場合、（徐放性）組成物をヒドロキシポリマー〔ヒアルロン酸、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等〕、界面活性剤（例、ツイーン（Tween）80、HCO-60 等）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖、プロリンなど）などと共に水性懸濁剤とするか、またはゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として注射剤とする。好ましい投与形態は水性懸濁剤である。本発明の（徐放性）組成物を無菌製剤とするためには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

【0088】本発明の（徐放性）組成物は、低毒性であるので、哺乳動物（例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等）に対して安全な医薬などとして用いることができる。本発明の（徐放性）組成物は、性ホルモン依存性疾患の予防および（または）治療に有用である。例えば、性ホルモン依存性ガン（例、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン、下垂体腫瘍等）、性ホルモン依存性ガンの骨転移、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮線維腫、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、月経困難症、多房性卵巣症候群、多嚢胞性卵巣症候群、ニキビ、禿頭症、アルツハイマー病（アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆症およびそれらの混合型）などの予防および（または）治療に有用である。また、本発明の（徐放性）組成物は、雄性および雌性における生殖の調節（例、妊娠調節剤、月経周期調節剤等）にも有用である。本発明の（徐放性）組成物は、さらに男性および女性の避妊薬として、さらに女性の排卵誘発剤として使用することができる。本発明の（徐放性）組成物は、その休薬後のホルモン分泌の回復を利用して、不妊症の治療に使用することができる。また、性ホルモン非依存性で LH-RH 感受性である良性または悪性腫瘍などの予防・治療剤としても用いることができる。また、本発明の（徐放性）組成物は過敏性腸症候群の予防・治療剤および性ホルモン依存性ガン術後再発予防剤（前立腺ガン術後再発予防剤、閉経前および閉経後における乳ガンまたは卵巣ガン術後再発予防剤など、特に好ましくは閉経前における乳ガンまたは卵巣ガン術後再発予防剤）としても用いることができる。さらに、本発明の（徐放性）組成物は畜産分野において動物の発情の調節、食肉用の肉質の改善、動物の成長促進などにも有用である。本発明の（徐放性）組成物は、魚類の産卵

促進剤としても有用である。

【0089】本発明の(徐放性)組成物がGnRHアンタゴニストを含有するときは、酢酸リュープロレリンなどのGnRH超作動薬の投与時に認められる、一過性の血中テストステロン(雄性の場合)濃度の上昇(フレアー現象)を抑制するために用いることができる。本発明の(徐放性)組成物は、酢酸リュープロレリン(Leuprorelin)、ゴナドレリン(Gonadorelin)、ブセレリン(Buserelin)、トリプトレリン(Triptorelin)、ゴセレリン(Goserelin)、ナファレリン(Nafarelin)、ヒストレリン(Histrelin)、デスロレリン(Deslorelin)、メテレリン(Meterelin)、レシレリン(Lecirelin)などのGnRH超作動薬(好ましくは酢酸リュープロレリン)と併用して用いることができる。また、本発明の(徐放性)組成物は、ステロイド性または非ステロイド性の抗アンドロゲン剤または抗エストロゲン剤、化学療法剤、ペプチド性GnRH拮抗薬、5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害薬、 $\alpha$ -受容体阻害薬、アロマターゼ阻害薬、17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬、副腎系アンドロゲン産生阻害薬、りん酸化酵素阻害薬、ホルモン療法剤、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤などの少なくとも一種と併用することも有効である。

【0090】該「化学療法剤」としては、イホスファミド(Ifosfamide)、UFT、アドリアマイシン(Adriamycin)、ペプロマイシン(Peplomycin)、シスプラチン(Cisplatin)、シクロフォスファミド(Cyclophosphamide)、5-FU、UFT、メトレキセート(Methotrexate)、マイトマイシンC(Mitomycin C)、マイトキサントロン(Mitoxantrone)、タキソール(Taxotere)などがあげられる。該「ペプチド性GnRH拮抗薬」としては、セトロレリクス(Cetrorelix)、ガニレリクス(Ganirelix)、アバレリクス(Abarelix)などの非経口投与ペプチド性GnRH拮抗薬があげられる。該「副腎系アンドロゲン産生阻害薬」としては、例えばリアーゼ(C<sub>17,20</sub>-lyase)阻害薬などがあげられる。該「りん酸化酵素阻害薬」としては、例えばチロシンりん酸化酵素などがあげられる。該「ホルモン療法剤」としては、抗エストロゲン剤、黄体ホルモン剤(例、MPAなど)、アンドロゲン剤、エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤などがあげられる。

【0091】該「細胞増殖因子(growth factors)」とは、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1)EGF(epidermal growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質(例、EGF、ハレグリン(HER2リガンド)など)、(2)インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質(例、インシュリン、IGF(insu-

lin-like growth factor)-1、IGF-2など)、

(3)FGF(fibroblast growth factor)またはそれと実質的に同一の活性を有する物質(例、aFGF、bFGF、KGF(Keratinocyte Growth Factor)、HGF(Hepatocyte Growth Factor)、FGF-10など)、

(4)その他の細胞増殖因子(例、CSF(colony stimulating factor)、EPO(erythropoietin)、IL-2(interleukin-2)、NGF(nerve growth factor)、PDGF(platelet-derived growth factor)、TGF $\beta$ (transforming growth factor $\beta$ )など)などがあげられる。該「細胞増殖因子の受容体」としては、前記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ハレグリン受容体(HER2)、インシュリン受容体-1、インシュリン受容体-2、IGF受容体、FGF受容体-1またはFGF受容体-2などがあげられる。前記細胞増殖因子の作用を阻害する薬剤としては、ハーセプチン(HER2レセプター抗体)などがあげられる。前記細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤としては、例えば、ハービマイシン、PD153035(Science 265(5175)p1093, (1994))などがあげられる。

【0092】また、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤としてHER2阻害剤もあげられる。HER2阻害剤としては、HER2の活性(例、リン酸化活性)を阻害する物質であれば、抗体、低分子化合物(合成化合物、天然物)、アンチセンス、HER2リガンド、ハレグリンまたはこれらの構造を一部修飾、改変したものの何れであってよい。また、HER2レセプターを阻害することによりHER2活性を阻害する物質(例、HER2レセプター抗体)であってよい。HER2阻害作用を有する低分子化合物としては、例えば、WO98/03505号公報に記載の化合物、具体的には1-[3-[4-[2-(E)-2-フェニルエチル]-4-オキサゾリルメトキシ]フェニル]プロピル]-1,2,4-トリアゾールなどがあげられる。前立腺肥大症に対しては、GnRH超作動薬、抗アンドロゲン剤、抗エストロゲン剤、ペプチド性GnRH拮抗薬、5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害薬、 $\alpha$ -受容体阻害薬、アロマターゼ阻害薬、17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬、副腎系アンドロゲン産生阻害薬、りん酸化酵素阻害薬などの薬剤と本発明の徐放性組成物との併用が挙げられる。

【0093】前立腺癌に対しては、GnRH超作動薬、抗アンドロゲン剤、抗エストロゲン剤、化学療法剤(例、イホスファミド(Ifosfamide)、UFT、アドリアマイシン(Adriamycin)、ペプロマイシン(Peplomycin)、シスプラチン(Cisplatin)など)、ペプチド性GnRH拮抗薬、アロマターゼ阻害薬、17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬、副腎系アンドロゲン

産生阻害薬、りん酸化酵素阻害薬、ホルモン療法剤〔例、エストロゲン剤（例、DSB、EMPなど）、抗アンドロゲン剤（例、CMAなど）など〕、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤などの薬剤と本発明の（徐放性）組成物との併用が挙げられる。乳癌に対しては、GnRH超作動薬、抗エストロゲン剤、化学療法剤〔例、シクロフォスファミド（Cyclophosphamide）、5-FU、UFT、メトレキセート（Methotrexate）、アドリアマイシン（Adriamycin）、マイトマイシンC（Mitomycin C）、マイトキサントロン（Mitoxantrone）など〕、ペプチド性GnRH拮抗薬、アロマターゼ阻害薬、副腎系アンドロゲン産生阻害薬、りん酸化酵素阻害薬、ホルモン療法剤〔例、抗エストロゲン剤（例、タモキシフェン（Tamoxifen）など）〕、黄体ホルモン剤（例、MPAなど）、アンドロゲン剤、エストロゲン剤など〕、細胞増殖因子またはその受容体の作用を阻害する薬剤などの薬剤と本発明の（徐放性）組成物との併用が挙げられる。前記の薬剤は、本発明の（徐放性）組成物と同時にまたは時間差をおいて同一対象に投与してもよい。さらに、本発明の（徐放性）組成物は、酢酸リュープロレリンなどのGnRH超作動薬の投与前に投与して、フレアーを起こさずに治療を行うことも可能である。

【0094】本発明の（徐放性）組成物の投与量は、GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの種類と含量、剤形、GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって種々異なるが、GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの有効量であればよい。GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの1回当たりの投与量としては、例えば、（徐放性）組成物が1ヵ月製剤である場合、成人（体重60kg）一人当たり、約0.01mgないし20mg/kg体重、好ましくは約0.05mgないし5mg/kg体重である。本発明の（徐放性）組成物の1回当たりの投与量は、成人（体重60kg）1人当たり、約0.05mgないし50mg/kg、好ましくは約0.1mgないし30mg/kgである。投与回数は、数週間に1回、1ヶ月に1回、または数か月（例、3ヶ月、4ヶ月、6ヶ月など）に1回など、GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの種類と含量、剤形、GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。本発明の（徐放性）組成物からのGnRHアゴニストまたはアンタゴニストの放出期間は、GnRHアゴニストまたはアンタゴニストの種類、組成物の剤型、投与量または投与部位により変わるため特に限定されないが、例えば、12時間ないし1年、好ましくは24時間ないし8ヶ月、さらに好ましくは1週間ないし4ヶ月である。

【0095】

【実施例】以下に、参考例、実施例および実験例を挙げ

て本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGEMINI 200（200MHz）型スペクトルメーター、日本電子（JEOL）LAMBDA300（300MHz）型スペクトルメーターあるいはブルッカAM500（500MHz）型スペクトルメーターで測定し、全 $\delta$ 値をppmで示す。本明細書中で用いる記号は次のような意味を示す。

s：シングレット

d：ダブルット

t：トリプレット

dt：ダブルトリプレット

m：マルチプレット

br：幅広い

室温下とは、約15ないし25℃の範囲を示すが、特に厳密に限定されるものではない。

【0096】参考例1

2-アミノ-4-メチル-5-（4-ニトロフェニル）チオフェン-3-カルボン酸エチルエステル  
4-ニトロフェニルアセトン（35.0g, 195mmol）、シアノ酢酸エチル（23.8g, 195mmol）、酢酸アンモニウム（3.1g, 40mmol）および酢酸（9.1ml, 159mmol）の混合物を、ディーンスターク装置で生成する水を除きながら、24時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンと重曹水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、溶媒を減圧下に留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をエタノールに溶解させ、硫酸（5.0g, 160mmol）およびジエチルアミン（16.0ml, 160mmol）を加え60-70℃で2時間攪拌した。冷後、反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンと重曹水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥（MgSO<sub>4</sub>）後、溶媒を減圧下に留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテル-ヘキサンから結晶化させて赤色板状晶の標題化合物（22.2g, 52%）を得た。

mp：168-170℃（エーテル-ヘキサンより再結晶）。

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sとして

C (%) H (%) N (%)

計算値： 54.89； 4.61； 9.14

実測値： 54.83； 4.90； 9.09

<sup>1</sup>H-NMR（200MHz, CDCl<sub>3</sub>） $\delta$ ：1.39（3H, t, J=7.1Hz）、2.40（3H, s）、4.34（2H, q, J=7.1Hz）、6.27（2H, br）、7.48（2H, d, J=8.7Hz）、8.23（2H, d, J=8.7Hz）。

IR（KBr）：3446, 3324, 1667, 15



80, 1545, 1506, 1491, 1475, 1410, 1332  $\text{cm}^{-1}$ .

【0097】参考例2

5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

参考例1で得られた化合物(5.00g, 16.32mmol)のピリジン(30ml)溶液に、フェニルイソシアネート(2.66ml, 24.48mmol)を加え、45℃で6時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮して得

元素分析値  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 59.30; 3.56; 10.92

実測値: 59.56; 3.52; 10.93

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ :

2.50(3H, s), 7.31-7.46(5H, m), 7.78(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.32(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 12.50(1H, s).

IR (KBr): 1715, 1657, 1593, 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

【0098】参考例3

1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-5-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

参考例2で得られた化合物(52.54g, 0.131mol)のジメチルホルムアミド(1.0l)溶液に、炭酸カリウム(19.00g, 0.138mol)、ヨウ化カリウム(22.90g, 0.138mol)、2, 6-ジフルオロベンジルクロリド(22.40g, 0.138mol)を加え室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をクロロホルムと食塩水で分配した。水層をクロロホルムで抽出し、抽出液をあわせて食塩水で洗浄し乾燥( $\text{MgSO}_4$ )後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して淡黄色結晶の標題化合物(61.50g, 93%)を得た。

mp: 280-282℃.

元素分析値  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_2$  として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 61.78; 3.39; 8.31

実測値: 61.67; 3.46; 8.21

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.57(3H, s), 5.38(2H, s), 6.94(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.42-7.58(8H, m), 8.29(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1719, 1669, 1524, 1473  $\text{cm}^{-1}$ .

【0099】参考例4

5-ブロモメチル-1-(2, 6-ジフルオロベンジ

ル)残さをエタノール(6ml)溶液とした。この溶液に28%ナトリウムメトキシド(7.86g, 40.80mmol)を加え、反応液を室温で2時間攪拌した後、2N塩酸(25ml, 50mmol)を加えエタノール溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をろ過して水-エタノールで洗浄し、減圧下に乾燥後エタノールから再結晶して、黄色粉末の標題化合物(6.09g, 98%)を得た。

mp: >300℃.

ル)-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

参考例3で得られた化合物(30.34g, 0.060mol)、N-ブロモコハク酸イミド(12.81g, 0.072mol)、 $\alpha, \alpha'$ -アゾビスイソブチロニトリル(1.15g, 0.007mol)およびクロロベンゼン(450ml)の混合物を85℃で3時間攪拌した。冷後反応液を食塩水で洗浄し乾燥( $\text{MgSO}_4$ )後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣を酢酸エチルから再結晶して黄色針状晶の標題化合物(80.21g, 100%)を得た。

mp: 228-229℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.77(2H, s), 5.38(2H, s), 6.96(2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.29-7.58(6H, m), 7.79(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.35(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1721, 1680, 1524, 1473, 1348  $\text{cm}^{-1}$ .

FAB-Mass  $m/z$  584 (MH)<sup>+</sup>

【0100】参考例5

5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2, 6-ジフルオロベンジル)-6-(4-ニトロフェニル)-3-フェニルチエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン

参考例4で得られた化合物(80.00g, 0.119mol)のジメチルホルムアミド(600ml)溶液に、氷冷下、エチルジイソプロピルアミン(27.00ml, 0.155mol)およびベンジルメチルアミン(18.45ml, 0.143mol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液を濃縮して得られる残渣を酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて乾燥( $\text{MgSO}_4$ )後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、黄色油状物(74.

90 g, 100%)を得、酢酸エチルから再結晶して黄色針状晶の標題化合物を得た。

mp: 173-174°C.

元素分析値  $C_{34}H_{26}N_4O_4SF_2 \cdot 0.5H_2O$  として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 64.45; 4.29; 8.84

実測値: 64.50; 4.24; 8.82

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) [フリーアミン]  $\delta$ : 1.31 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.96 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.95 (2H, t,  $J=8.2$ Hz), 7.18-7.55 (11H, m), 8.02 (2H, d,  $J=9.0$ Hz), 8.26 (2H, d,  $J=9.0$ Hz). IR (KBr) [塩酸塩]: 1719, 1678, 1597, 1520  $cm^{-1}$ .

【0101】参考例6

6-(4-アミノフェニル)-5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

元素分析値  $C_{34}H_{28}N_4O_2SF_2 \cdot 0.1AcOEt \cdot 1.2H_2O$  として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 66.09; 5.03; 8.96

実測値: 66.93; 4.94; 8.67

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.05 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.83 (2H, br), 3.88 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.70 (2H, d,  $J=8.8$ Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 7.21-7.31 (8H, m), 7.41-7.53 (5H, m).

IR (KBr): 1715, 1657, 1628, 1537  $cm^{-1}$ .

【0102】参考例7

5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ〔2,3-d〕ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

参考例6で得られた化合物 (5.0 g, 8.41 mmol) のジクロロメタン (120 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (2.34 ml, 16.82 mmol) を加え攪拌した。この反応液に、氷冷下、N, N'-カルボニルジイミダゾール (2.73 g, 16.82 mmol) を加え、氷冷下から室温に戻して42時間攪拌した。再度氷冷下に戻し、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (7.02 g, 84.08 mmol) およびトリエチルアミン (11.7 ml, 84.08 mmol) を加えた。反応液は氷冷下から室温に戻して3時間攪拌した。反応液をクロロホルムと飽和重曹水で分配した。水層をクロロホルムで抽出し、抽出液をあわせて食

参考例5で得られた化合物 (3.00 g, 4.80 mmol) のギ酸 (30 ml) 溶液に、氷冷下、1M塩化水素-エーテル (14.4 ml, 14.4 mmol) および10%パラジウム炭素粉末 (300 mg) を加え、常温常圧で2時間にわたり攪拌し水素添加した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をジクロロメタンおよび飽和重曹水で分配した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層をあわせて乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して白色結晶の標題化合物 (2.41 g, 84%) を得た。

mp: 205-207°C.

塩水で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して淡黄色固体を得、クロロホルム-エーテルから再結晶して白色結晶 (4.52 g, 80%) の標題化合物を得た。

mp: 204-205°C.

元素分析値  $C_{34}H_{31}N_5O_4SF_2$  として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 64.75; 4.68; 10.49

実測値: 64.61; 4.67; 10.31

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.05 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.92 (2H, d,  $J=8.2$ Hz), 7.16-7.31 (9H, m), 7.42-7.57 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.73 (2H, d,  $J=8.8$ Hz).

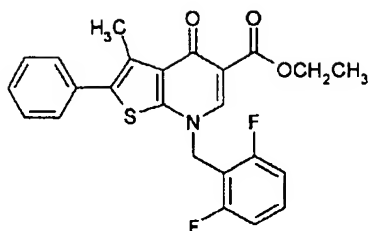
IR (KBr): 3338, 3064, 1717, 1669, 1628, 1591, 1531, 1470  $cm^{-1}$ .

【0103】参考例8

7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-メチルチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル

【化27】





WO 95/28405号公報に記載の方法で製造した4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-メチルチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸エチルエステル(31.3g, 100mmol)のDMF溶液(100ml)に、炭酸カリウム(13.8g, 100mmol)とよう化カリウム(8.30g, 50mmol)を加え、これに氷冷下で、2,6-ジフルオロベンジルクロライド(17.9g, 110mmol)のDMF溶液を滴下して加えた。室温で一晩攪拌した後、反応液を水にあげ、クロロホルムで2回抽出した。有機層をあわせて乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをクロロホルム-酢酸エチル-エーテルから再結晶して表題化合物を無色針状晶(39.4g, 90%)として得た。

mp: 171-173°C.

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>SF<sub>2</sub>として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 65.59; 4.36; 3.19

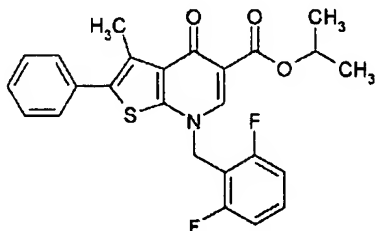
実測値: 65.52; 4.39; 3.06

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (3H, t, J=6.9Hz), 2.68 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=6.9Hz), 5.26 (2H, s), 7.00 (2H, t, J=10.8Hz), 7.34-7.48 (6H, m), 8.39 (1H, s).

【0104】参考例9

3-メチル-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-フェニル-4-オキシチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルエステル

【化28】



参考例8で得られた化合物(65.9g, 150mmol)のジクロロメタン溶液(200ml)に、イソプロピルアルコール(200ml)を加え、これにオルトチタン酸テトライソプロピル(5.68g, 50mmol)を加えた。70°Cで1時間攪拌した後、反応液を水

にあげ、クロロホルムで2回抽出した。有機層をあわせて乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをクロロホルム-酢酸エチル-エーテルから再結晶して表題化合物を淡黄色針状晶(61.3g, 90%)として得た。

mp: 202-204°C.

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>SF<sub>2</sub>として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 66.21; 4.67; 3.09

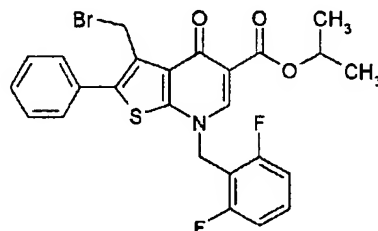
実測値: 65.88; 4.76; 3.01

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (6H, d, J=6.2Hz), 2.68 (3H, s), 5.17-5.31 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.99 (2H, t, J=8.0Hz), 7.33-7.48 (6H, m), 8.34 (1H, s).

【0105】参考例10

3-ブロモメチル-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-フェニル-4-オキシチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルエステル

【化29】



参考例9で得られた化合物(61.2g, 135mmol)、N-ブロモコハク酸イミド(28.8g, 162mmol)およびα, α'-アゾビスイソブチロニトリル(1.64g, 10mmol)の酢酸エチル(600ml)混合物を2時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ去し、ろ液をクロロホルムで希釈した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をクロロホルム-酢酸エチルから再結晶して表題化合物を無色針状結晶(64.9g, 90%)として得た。

mp: 168-170°C.

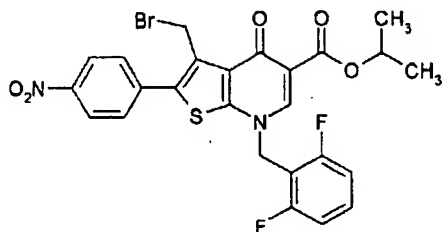
<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (6H, d, J=6.2Hz), 5.05 (2H, s), 5.18-5.31 (1H, m), 5.27 (2H, s), 7.01 (2H, t, J=8.0Hz), 7.36-7.54 (4H, m), 7.63 (2H, dd, J=8.0Hz, 1.8Hz), 8.34 (1H, s).

【0106】参考例11

3-ブロモメチル-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-ニトロフェニル)-

4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルエステル

【化30】



参考例10で得られた化合物(63.9g, 120mmol)のメタンスルホン酸溶液(360ml)に、氷冷下、硝酸ナトリウム(10.7g, 126mmol)を加えた。10℃で2時間攪拌した後、反応液を氷水にあげクロロホルムで抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをエーテルで結晶化し、表題化合物を黄色粉末(55.4g, 80%)として得た。

mp: 145-147℃.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38(6H, d, J=6.2Hz), 5.03(2H, s), 5.18-5.29(1H, m), 5.29(2H, s), 7.04(2H, t, J=8.0Hz), 7.38-7.53(1H, m), 7.85(2H, d, J=9.2Hz), 8.36(2H, d, J=9.2Hz), 8.41(1H, s).

【0107】参考例12

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SF<sub>2</sub> 0.25H<sub>2</sub>O として

C(%) H(%) N(%)

計算値: 63.70 ; 4.78 ; 6.75

実測値: 63.63 ; 4.85 ; 6.50

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37(6H, d, J=6.2Hz), 2.18(3H, s), 3.67(2H, s), 4.21(2H, s), 5.18-5.31(1H, m), 5.28(2H, s), 7.03(2H, t, J=8.0Hz), 7.12-7.26(5H, m), 7.36-7.51(1H, m), 8.09(2H, d, J=8.8Hz), 8.26(2H, d, J=8.8Hz), 8.33(1H, s).

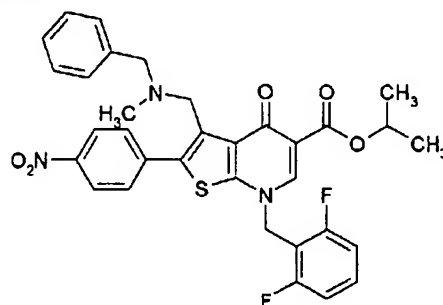
【0108】参考例13

3-(N-メチル-N-ベンジルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-アミノフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルエステル

【化32】

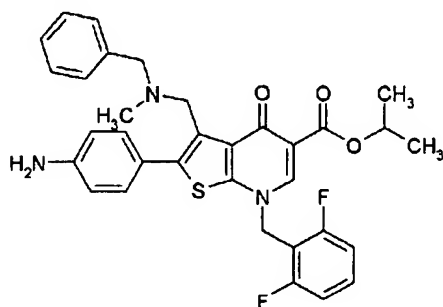
3-(N-メチル-N-ベンジルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4-ニトロフェニル)-4-オキソチエノ〔2,3-b〕ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルエステル

【化31】



参考例11で得られた化合物(55.4g, 80mmol)のジメチルホルムアミド(400ml)溶液に、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン(11.4g, 88mmol)およびN-メチルベンジルアミン(10.2g, 88mmol)を加えた。室温で18時間攪拌した後、反応液を濃縮して得られる残さを酢酸エチルと飽和重曹水で分配した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせて乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをエーテルから再結晶し、表題化合物を黄色粉末結晶として得た。

mp: 146-148℃.



参考例12で得られた化合物(30.9g, 50mmol)のイソプロピルアルコール(50ml)混合液に、水(1ml)を加え、1滴の濃塩酸を滴下して均一溶液とした。これに鉄粉(11.2g, 200mmol)および濃塩酸(50ml, 6.00mmol)を滴下しながら加えた。滴下終了後、1時間氷冷下で攪拌した。得られた残渣を氷水にあげ重曹で中和し、酢酸エチルを加えて攪拌し、セライトろ過した。有機層を分取し、食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)後、溶媒を減圧下に留

去した。得られた残さをクロロホルム-エーテルで結晶化して、表題化合物を黄色粉末結晶(28.6g, 97%)として得た。

mp: 106-108°C.

元素分析値  $C_{23}H_{21}N_3O_3SF_2$  として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 65.44 ; 5.49 ; 6.94

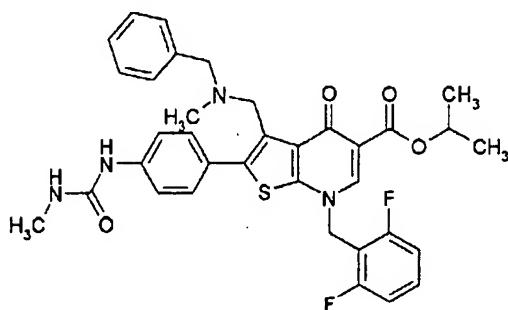
実測値: 65.40 ; 5.52 ; 6.73

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.36 (6H, d,  $J=6.2$ Hz), 2.10 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.84 (2H, s), 4.14 (2H, s), 5.17-5.30 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.72 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.00 (2H, t,  $J=8.0$ Hz), 7.12-7.26 (5H, m), 7.30-7.48 (1H, m), 7.62 (2H, d,  $J=7.8$ Hz), 8.28 (1H, s).

【0109】参考例14

3-(N-メチル-N-ベンジルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-(3-メチルウレイド)フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルエステル

【化33】



参考例13で得られた化合物(27.8g, 48mmol)およびトリエチルアミン(10.1g, 100mmol)を含むジクロロメタン(200ml)溶液に、N, N'-カルボニルジイミダゾール(11.7g, 72mmol)を加え氷冷下、攪拌した。室温に戻し更に8時間攪拌後、再度氷冷し、2N-メチルアミンテトラヒドロフラン溶液(60ml, 120mmol)を加えた。室温に戻しながら1時間攪拌した後、反応液を水(400ml)で希釈後、クロロホルム(400ml)で抽出した。水層は、再度クロロホルム(100ml)で抽出した。抽出液をあわせて食塩水で洗浄し、乾燥( $MgSO_4$ )後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた残さをクロロホルム-イソプロパノールより再結晶し、表題化合物を無色針状結晶(24.9g, 80%)として得た。

mp: 204-206°C.

元素分析値  $C_{23}H_{21}N_3O_3SF_2$  として

C (%) H (%) N (%)

計算値: 64.30 ; 5.40 ; 8.57

実測値: 64.54 ; 5.57 ; 8.44

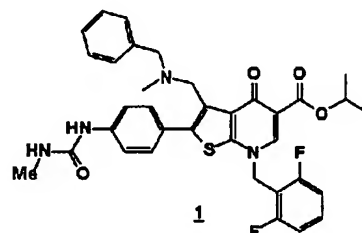
$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.33 (6H, d,  $J=6.2$ Hz), 1.95 (3H, s), 2.83 (3H, d,  $J=4.4$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.04 (2H, s), 5.16-5.29 (1H, m), 5.25 (2H, s), 6.32-6.48 (1H, br), 6.98 (2H, t,  $J=8.0$ Hz), 6.97-7.12 (5H, m), 7.32-7.47 (1H, m), 7.49 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.4$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.40 (1H, s).

【0110】参考例15

D-マンニトール(和光純薬(株))20g、カルボキシメチルセルロースナトリウム塩(ハーキュレス社製)2g、0.1%ポリソルベート80 0.4gを蒸留水250mLに添加し、120°C1.5気圧にて1時間オートクレーブ処理し0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液を調製した。

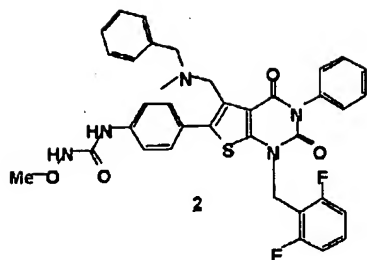
【0111】以下の実施例等において、化合物1は3-(N-メチル-N-ベンジルアミノメチル)-4,7-ジヒドロ-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-2-[4-(3-メチルウレイド)フェニル]-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン-5-カルボン酸イソプロピルエステル、

【化34】



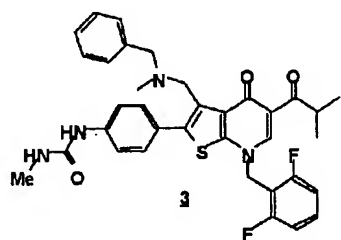
化合物2は5-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-[4-(3-メトキシウレイド)フェニル]-3-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン、

【化35】



化合物3は、3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-7-(2,6-ジフルオロベンジル)-4,7-ジヒドロ-5-イソブチリル-2-(4-N'-メチルウレイドフェニル)-4-オキソチエノ[2,3-b]ピリジン、

【化36】



を示す。

#### 【0112】実施例1

化合物1(720mg)、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(210mg)およびポリ乳酸(重量平均分子量9,800,数平均分子量4,800)(270mg)を、ジクロロメタン(1.2ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1%(w/v)ポリビニルアルコール(PVA)(300ml)に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取した。次いで蒸留水(300ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(120mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(900mg)を得た。

#### 【0113】実施例2

化合物1(720mg)、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(200mg)およびポリ乳酸(重量平均分子量9,800,数平均分子量4,800)(280mg)を、ジクロロメタン(1.2ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1%(w/v)ポリビニルアルコール(PVA)(300ml)に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取

した。次いで蒸留水(300ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(120mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(1060mg)を得た。

#### 【0114】実施例3

化合物1(840mg)、サリチル酸(180mg)およびポリ乳酸(重量平均分子量9,800,数平均分子量4,800)(380mg)を、ジクロロメタン(1.2ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1%(w/v)ポリビニルアルコール(PVA)(300ml)に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取した。次いで蒸留水(300ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(140mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(880mg)を得た。

#### 【0115】実施例4

化合物2(1240mg)、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(350mg)およびポリ乳酸(重量平均分子量5,200,数平均分子量3,100)(480mg)を、ジクロロメタン(2.4ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1%(w/v)ポリビニルアルコール(PVA)(500ml)に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取した。次いで蒸留水(500ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(140mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(880mg)を得た。

#### 【0116】実施例5

化合物2(480mg)、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(140mg)およびポリ乳酸(重量平均分子量5,200,数平均分子量3,100)(590mg)を、ジクロロメタン(1.4ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1%(w/v)ポリビニルアルコール(PVA)(300ml)に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取した。次いで蒸留水(300ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(120mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(1,200mg)を得た。

得た。

【0117】実施例6

化合物3 (240mg)、およびポリ乳酸(重量平均分子量9,800, 数平均分子量4,800) (560mg)を、ジクロロメタン(1.2ml)と酢酸(0.022ml)の混合液に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1% (w/v) ポリビニルアルコール(PVA) (300ml) に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取した。次いで蒸留水(300ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(80mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(680mg)を得た。

【0118】実施例7

化合物3の酢酸塩(300mg)およびポリ乳酸(重量平均分子量9,800, 数平均分子量4,800) (700mg)を、ジクロロメタン(1.5ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1% (w/v) ポリビニルアルコール(PVA) (300ml) に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2,500rpm)により分取した。次いで蒸留水(300ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(100mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(830mg)を得た。

【0119】比較例1

化合物1 (600mg) およびポリ乳酸(重量平均分子量9,800, 数平均分子量4,800) (400mg)を、ジクロロメタン(2ml)とベンジルアルコール(1ml)の混合液に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1% (w/v) ポリビニルアルコール(PVA) (300ml) に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取した。次いで蒸留水(300ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(100mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマ

イクロスフェア(820mg)を得た。

【0120】比較例2

化合物2 (3,600mg) およびポリ乳酸(重量平均分子量5,200, 数平均分子量3,100) (5,400mg)を、ジクロロメタン(25ml)とベンジルアルコール(9ml)の混合液に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1% (w/v) ポリビニルアルコール(PVA) (2,000ml) に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取した。次いで蒸留水(2,000ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(900mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(8,900mg)を得た。

【0121】比較例3

化合物3 (300mg) およびポリ乳酸(重量平均分子量5,200, 数平均分子量3,100) (700mg)を、ジクロロメタン(1.5ml)に添加し溶解させた。この有機溶媒溶液を、あらかじめ16℃に調節しておいた0.1% (w/v) ポリビニルアルコール(PVA) (300ml) に注入し、タービン型ホモミキサーを使用してo/w型エマルジョンとした。このo/w型エマルジョンを室温で攪拌し、ジクロロメタンを揮散させ、マイクロスフェアを調製した。得られたマイクロスフェアを遠心分離操作(約2500rpm)により分取した。次いで蒸留水(300ml)を用いて2回洗浄後、D-マンニトール(100mg)を添加後、凍結乾燥し、粉末状のマイクロスフェア(920mg)を得た。

【0122】実験例1

実施例1、2、3および比較例1で得られたマイクロスフェアを化合物1として25mgに相当する量を秤量し、参考例15で作製した分散媒0.2mlに分散し、6週齢雄性SDラットの後頭部皮下に、20G注射針で投与した。投与から所定の時間後にラットを屠殺して投与部位に残存する各マイクロスフェアを取り出し、この中の化合物1を定量し、その初期含量で除して求めた残存率(%)を表1に示す。また1gあたりの組成物を得る際に要した有機溶媒量を表2に示す。

【0123】

【表1】

%	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3
1 日	94	94	91	92
1 週	77	65	61	71
2 週	61	41	41	52
3 週	47	24	28	36
4 週	26	13	-	19
5 週	15	9	7	-

【0124】

【表2】

有機溶媒使用量	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3
(ml/g)	3	1.0	1.0	0.9

表1の結果から、有機酸を添加して得た実施例1, 2, 3の組成物は、有機酸を添加しない比較例1の組成物に比較して放出速度が促進されていることが明らかとなった。表2の結果から、有機酸を添加して得た実施例1, 2, 3の組成物は、有機酸を添加しない比較例1の組成物に比較して1gあたりの組成物を得る際に要する有機溶媒量を削減可能であることが明らかとなった。

【0125】実験例2

実施例4, 5および比較例2で得られたマイクロスフェアを、化合物2として10mgに相当する量を秤量し、

%	比較例 2	実施例 4	実施例 5
1 日	98	95	97
1 週	92	88	91
2 週	85	70	64
3 週	66	69	67
4 週	61	56	26
5 週	59	25	-

【0127】

【表4】

有機溶媒使用量	比較例 2	実施例 4	実施例 5
(ml/g)	3.8	1.2	1.2

表3の結果から、有機酸を添加して得た実施例4, 5の組成物は、有機酸を添加しない比較例2の組成物に比較して放出速度が促進されていることが明らかとなった。表4の結果から、有機酸を添加して得た実施例4, 5の組成物は、有機酸を添加しない比較例2の組成物に比較して1gあたりの組成物を得る際に要する有機溶媒量を削減可能であることが明らかとなった。

【0128】実験例3

実施例6, 7および比較例3で得られたマイクロスフェア

参考例15で作製した分散媒0.2mlに分散し、6週齢雄性SDラットの後頭部皮下に、20G注射針で投与した。投与から所定の時間後にラットを屠殺して投与部位に残存する各マイクロスフェアを取り出し、この中の化合物2を定量し、その初期含量で除して求めた残存率(%)を表3に示す。また1gあたりの組成物を得る際に要した有機溶媒量を表4に示す。

【0126】

【表3】

アを化合物3として25mgに相当する量を秤量し、参考例15で作製した分散媒0.2mlに分散し、6週齢雄性SDラットの後頭部皮下に、20G注射針で投与した。投与から所定の時間後にラットを屠殺して投与部位に残存する各マイクロスフェアを取り出し、この中の化合物3を定量し、その初期含量で除して求めた残存率(%)を表5に示す。

【0129】

【表5】

%	比較例 3	実施例 6	実施例 7
1 日	98	99	96
1 週	98	88	88
2 週	98	74	82
4 週	89	61	56
8 週	76	30	6

表5の結果から、有機酸を添加または有機酸塩として配合して得た実施例6、7の組成物は、有機酸を添加しない比較例3の組成物に比較して放出速度が促進されていることが明らかとなった。

#### 【0130】

【発明の効果】本発明の組成物は、非ペプチド性GnRHアンタゴニストまたはアゴニストの溶解度および結晶性の有無に関わらずに、高含量化を達成できる。製造時の有機溶媒使用量および使用する有機溶媒の種類を削減でき

ることによる生産性の向上および保存安定性の向上、かつ品質管理項目を削減できることによるコスト低減が可能である。また、非ペプチド性GnRHアンタゴニストまたはアゴニストの放出を制御あるいは加速することにより、医薬として確実な薬理効果を発現することができ、特に本発明の組成物は、薬物投与量が多いときに徐放性に優れており、また皮下投与で効果的に医薬としての効果を示すことができる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターム(参考)
A 6 1 K	47/12	A 6 1 K	47/12
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P	1/00
	5/24		5/24
	13/08		13/08
	15/00		15/00
	15/08		15/08
	15/18		15/18
	17/10		17/10
	17/14		17/14
	25/28		25/28
	35/00		35/00

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA94 BB11 CC01 CC17  
 CC18 CC27 DD38 DD43B  
 EE24B FF31 GG02  
 4C084 AA27 MA05 MA44 MA66 NA12  
 ZA162 ZA732 ZA812 ZA862  
 ZA892 ZB262 ZC112  
 4C086 AA01 CB29 MA03 MA05 MA44  
 MA66 NA12 ZA16 ZA73 ZA81  
 ZA86 ZA89 ZB26 ZC11

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**